

Relatório de **recomendação**

PROCEDIMENTO

Julho/2022

Ampliação de uso do Teste de Liberação de Interferon-gama (IGRA) para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas ou receptores de transplantes de órgãos sólidos

Brasília – DF
2022

2022 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 em Saúde

Coordenação-Geral de 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

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

VERSÃO PRELIMINAR

MARCO LEGAL

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 em Saúde (DGITS/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 em Saúde (DGITS) 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;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.3

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 DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia 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 DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

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

TABELAS

TABELA 1. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO	24
TABELA 2. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA CONDUZIDA PARA A POPULAÇÃO DOS PACIENTES PORTADORES DE DIIM.	28
TABELA 3. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA CONDUZIDA PARA A POPULAÇÃO DOS PACIENTES CANDIDATOS A TRANSPLANTE DE ÓRGÃO SÓLIDOS.	29
TABELA 4. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL POR ANO.	29
TABELA 5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA AMPLIAÇÃO DE USO DO IGRA PARA PACIENTES PORTADORES DE DIIM.	30
TABELA 6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA AMPLIAÇÃO DE USO DO IGRA PARA PACIENTES CANDIDATOS A TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS SÓLIDOS.	30
TABELA 7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO IGRA PARA DIAGNÓSTICO DA ILTB EM PACIENTES PORTADORES DE DIIM E CANDIDATOS A TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS SÓLIDOS	30
TABELA 8. PARÂMETROS UTILIZADOS NO MODELO ECONÔMICO	77
TABELA 9. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DO TESTE IGRA COMPARADO À PT EM PACIENTES PORTADORES DE DIIM CANDIDATOS À TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA	78
TABELA 10. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DO TESTE IGRA COMPARADO À PT EM PACIENTES CANDIDATOS A TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS	78
TABELA 11. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL POR ANO.	86
TABELA 12. ESTIMATIVA DA DIFUSÃO DA TECNOLOGIA IGRA EM CINCO ANOS NO CENÁRIO 1	86
TABELA 13. ESTIMATIVA DA DIFUSÃO DA TECNOLOGIA IGRA EM CINCO ANOS NO CENÁRIO 2	87
TABELA 14. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA AMPLIAÇÃO DE USO DO IGRA PARA PACIENTES PORTADORES DE DIIM NO CENÁRIO 1	87
TABELA 15. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA AMPLIAÇÃO DE USO DO IGRA PARA PACIENTES CANDIDATOS A TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS SÓLIDOS NO CENÁRIO 1	87
TABELA 16. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA AMPLIAÇÃO DE USO DO IGRA PARA DIAGNÓSTICO DA ILTB EM PACIENTES PORTADORES DE DIIM E CANDIDATOS A TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS SÓLIDOS NO CENÁRIO 1	88
TABELA 17. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA AMPLIAÇÃO DE USO DO IGRA PARA PACIENTES PORTADORES DE DIIM NO CENÁRIO 2	88
TABELA 18. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA AMPLIAÇÃO DE USO DO IGRA PARA PACIENTES CANDIDATOS A TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS SÓLIDOS NO CENÁRIO 2	88
TABELA 19. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA AMPLIAÇÃO DE USO DO IGRA PARA DIAGNÓSTICO DA ILTB EM PACIENTES PORTADORES DE DIIM E CANDIDATOS A TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS SÓLIDOS NO CENÁRIO 2	89

QUADROS

QUADRO 1. ESQUEMAS DE TRATAMENTO DA ILTB DISPONÍVEIS NO SUS.	14
QUADRO 2. ESQUEMA BÁSICO PARA O TRATAMENTO DA TB EM ADULTOS E ADOLESCENTES (≥ 10 ANOS DE IDADE) DISPONÍVEIS NO SUS.	15
QUADRO 3. FICHA TÉCNICA DOS TESTES DE LIBERAÇÃO DE INTERFERON-GAMA DISPONÍVEIS NO BRASIL.	20
QUADRO 4. PERGUNTA PICO (PACIENTE, INTERVENÇÃO, COMPARAÇÃO E "OUTCOMES" [DESFECHO]) ELABORADA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.	24
QUADRO 5. AVALIAÇÃO DO USO DOS TESTES IGRA PARA DETECTAR ILTB EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS, SEGUNDO AGÊNCIAS DE ATS.	33
QUADRO 6. DADOS SOBRE OS TESTES DE IGRA PARA DETECÇÃO DE INFECÇÃO LATENTE PELO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ENCONTRADOS.	37
QUADRO 7. PATENTES DISPOSITIVOS IGRA.	37
QUADRO 1. PERGUNTA PICO (PACIENTE, INTERVENÇÃO, COMPARAÇÃO E "OUTCOMES" [DESFECHO])	49
QUADRO 2. ESTRATÉGIA DE BUSCA NAS PLATAFORMAS CONSULTADAS	51
QUADRO 3. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELA BUSCA ESTRUTURADA E SEUS PRINCIPAIS RESULTADOS.	53
QUADRO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS POR MEIO DA FERRAMENTA AMSTAR	62
QUADRO 5. AVALIAÇÃO DA CONFIANÇA DA EVIDÊNCIA POR MEIO DA FERRAMENTA GRADE	67

FIGURAS

FIGURA 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS.	52
FIGURA 1. MODELO DE ÁRVORE DE DECISÃO REPRESENTANDO O ALGORITMO PARA O DIAGNÓSTICO E O TRATAMENTO DA ILTB	76
FIGURA 2. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE PARA A POPULAÇÃO DE PACIENTES PORTADORES DE DIIM	79
FIGURA 3. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE PARA A POPULAÇÃO DE PACIENTES PORTADORES DE DIIM	79
FIGURA 4. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE PARA A POPULAÇÃO DE PACIENTES CANDIDATOS A TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS	80
FIGURA 5. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE PARA A POPULAÇÃO DE PACIENTES CANDIDATOS A TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS	80

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITO DE INTERESSES.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO	13
	4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	13
	4.2. Tratamento recomendado	14
	4.3. Recomendações internacionais.....	16
	4.4. Recomendações anteriores da Conitec.....	16
	4.5. Justificativa da demanda e considerações da área técnica do Ministério da Saúde	18
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	20
	5.1. Preço proposto para incorporação.....	24
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
	Acurácia no diagnóstico da ILTB.....	25
	Progressão para tuberculose ativa	27
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	28
	7.1. Avaliação econômica	28
	7.2. Impacto orçamentário.....	29
8.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	31
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	31
10	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	36
11	CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	40
	REFERÊNCIAS	42
	ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	45
	ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	71
	ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	83

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório de Recomendação, demandado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (NATS/INTO), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec. O objetivo deste Relatório é avaliar acurácia, custo-efetividade e impacto orçamentário da ampliação de uso do teste de liberação de interferon-gama (*Interferon Gamma Release Assay* - IGRA) para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) em pacientes candidatos ou em uso de terapia imunossupressora devido às doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM) ou candidatos ao transplante de órgãos sólidos, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

VERSÃO PRELIMINAR

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 candidatos ou em uso de terapia imunossupressora devido às doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM) ou ao transplante de órgãos sólidos.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS).

Introdução: A ILTB é um estado de resposta imune persistente aos antígenos do *Mycobacterium tuberculosis*, porém, sem sintomas clínicos ou achados radiológicos compatíveis com doença ativa. Estima-se que esta condição possa estar presente em um terço da população mundial. Assim, é importante diagnosticar a ILTB nas populações que requerem terapias imunossupressoras devido ao potencial risco de ativação da doença para sua forma transmissível. O diagnóstico precoce da ILTB permite o tratamento preconizado que impede sua ativação, sendo fundamental esta estratégia sanitária para reduzir e controlar a carga global da tuberculose (TB). O Centre for Disease Control and Prevention (CDC) americano informa que é recomendável o uso do IGRA ou PT para diagnóstico da ILTB na prática de saúde pública, enfatizando as limitações de ambos os testes, e recomenda que a TB deve ser excluída antes de iniciar o tratamento para ILTB. A World Health Organization (WHO) informa que tanto a PT quanto o IGRA podem ser usados para testar a ILTB, embora não haja fortes evidências de que um teste deva ser preferido em relação ao outro em termos de prever a progressão da infecção para a doença de TB ativa. A WHO ainda recomenda que não sejam usados nem a PT nem os IGRAs em pessoas com baixo risco de infecção e com TB ativa, sendo necessário excluir a possibilidade de a doença estar ativa por meio de avaliação clínica, radiografia de tórax e exame de escarro.

Recomendações anteriores da Conitec: Em 2020, foi realizada análise crítica das evidências científicas sobre acurácia, custo-efetividade e impacto orçamentário da incorporação no SUS do teste IGRA para detecção de TB latente em pacientes imunocomprometidos, conforme Relatório de Recomendação nº 573. Observou-se melhor desempenho do teste IGRA quanto à acurácia diagnóstica e que os resultados positivos do IGRA apresentaram maior associação com a ocorrência de fatores de risco para TB. Porém, não houve diferença entre IGRA e prova tuberculínica (PT) quanto ao desempenho dos testes para prever o desenvolvimento de TB ativa. Identificou-se que os resultados positivos dos testes IGRA não são afetados pela vacinação com BCG, diferentemente da PT. Assim, foi considerado melhor desempenho do IGRA em pacientes imunocomprometidos e crianças quando comparado a PT, tendo como principal limitação dos estudos a falta de um padrão-ouro diagnóstico, um problema para a detecção precisa da ILTB. 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, a conclusão do Relatório foi de que os testes apresentaram a mesma eficácia ao prever TB ativa, porém, com custo incremental para o teste IGRA. Na 91ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 08 de outubro de 2020, foi deliberado, por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS, do teste IGRA para detecção de ILTB em pessoas vivendo com HIV, crianças em contato com casos de TB ativa e pacientes candidatos a transplante de células-tronco hematopoiéticas

Justificativa da demanda e considerações da área técnica: O Brasil está entre os 30 países com maior carga de TB e TB relacionada a HIV, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo prioritário para as ações direcionadas ao fim da TB. Em 2021, a TB acometeu cerca de 82 mil pessoas no Brasil, sendo 72,6 mil casos novos e, em 2020, foi responsável por cerca de 4,7 mil mortes. Para alcançar as metas de eliminação da TB no Brasil até 2035, o MS publicou a segunda fase do Plano Nacional Pelo Fim da Tuberculose com as estratégias para manutenção do diagnóstico, do tratamento e da prevenção da TB, como o diagnóstico e tratamento oportuno da ILTB em pessoas com indicação de tratamento com imunobiológicos e/ou imunossupressores ou em situação de pré-transplante de órgão, devido ao elevado risco de ativação da TB latente nessas populações. Atualmente, o único teste de triagem para ILTB disponível para essa população é a PT, teste in vivo realizado por meio de injeção intradérmica do derivado proteico purificado (PPD) no antebraço, por

profissional devidamente capacitado para aplicação, leitura e interpretação do exame. No presente momento, o único registro de PT junto à Anvisa encontra-se inativo, uma vez que desde a alteração na classificação do insumo PPD para medicamento, a detentora do registro não regularizou sua situação fiscal junto à agência. A cobertura vacinal com BCG no Brasil alcançou 78,99% em 2021, sendo uma variável importante, pois a PT possui baixa especificidade, detectando proteínas comuns à BCG e outras micobactérias ambientais. Já incorporado ao SUS, o teste IGRA permite a quantificação do sangue periférico dos pacientes, *in vitro*, da resposta imune celular dos linfócitos T com liberação de IFN- γ , aos antígenos específicos do *M. tuberculosis*. Até o presente momento, 56 laboratórios da rede organizaram sua estrutura para realização do teste IGRA por ELISA, havendo possibilidade de ampliação. Além disso, a metodologia encontra-se incluída no Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), permitindo monitoramento do seu uso e acompanhamento das questões relacionadas à vigilância laboratorial da ILTB no país. Considerando o cenário crescente de doenças autoimunes, o fato de que o uso de medicamentos imunobiológicos e/ou imunossupressores é cada vez mais frequente, as limitações apresentadas para a realização da PT, bem como a disponibilidade do teste IGRA no SUS, verifica-se a necessidade de ampliar seu uso para o diagnóstico de ILTB em pessoas imunocomprometidas, como aquelas em tratamento para DIIM ou receptores de transplante de órgãos sólidos, no intuito de oportunizar o diagnóstico e vigilância da ILTB nestas populações.

Pergunta: O teste de liberação de interferon-gama (IGRA), quando comparado a prova tuberculínica (PT), é acurado para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) e capaz de prever ativação da tuberculose (TB) em pacientes com doença inflamatória imunomediada (DIIM) ou receptores de órgão sólidos candidatos ou em uso de terapia imunossupressora?

Evidências clínicas: Cinco revisões sistemáticas de coortes prospectivas e retrospectivas foram incluídas neste Relatório. Apenas uma revisão atingiu alta qualidade metodológica. Quatro revisões foram avaliadas com qualidade metodológica criticamente baixa por apresentarem falhas importantes. Na avaliação da **acurácia dos testes em população candidata ao transplante de órgãos sólidos**, a estimativa de uma meta-análise quanto à **sensibilidade** tanto do IGRA GIT (0,58) quanto do IGRA T-SPOT (0,55) foi maior quando comparada a da PT ≥ 5 mm (0,46). Na sumarização de uma revisão sistemática sem meta-análise, o teste IGRA GIT apresentou resultado de sensibilidade em dois estudos de 0 e 0,73 e a PT ≥ 10 mm apresentou variabilidade da sensibilidade em três estudos de 0 a 0,87, alcançando maior valor que o IGRA GIT. O IGRA T-SPOT teve a sensibilidade de 0,53 nesta sumarização, maior quando comparada a sensibilidade de 0,36 da PT ≥ 5 mm. Na meta-análise, quanto à **especificidade**, os testes IGRA GIT (0,89) e IGRA T-SPOT (0,92) foram mais específicos comparados à PT ≥ 5 mm (0,86). Na revisão sistemática sem meta-análise, a especificidade do IGRA GIT em dois estudos foi 0,60 e 0,79 e da PT ≥ 10 mm foi 0,84 e 0,90. Nesta revisão o valor de especificidade da PT ≥ 5 mm foi de 0,84. Os **valores preditivos positivos** (VPP) estimados na meta-análise dos testes IGRA GIT (VPP = 0,72) e IGRA T-SPOT (VPP = 0,60) foram maiores comparados à da PT ≥ 5 mm (VPP = 0,46). Em um estudo primário identificado em outra revisão sistemática, IGRA GIT e PT ≥ 5 mm apresentaram VPP de 4,5 e 4,4, respectivamente. Na meta-análise, os **valores preditivos negativos** (VPN) dos testes IGRA T-SPOT e PT ≥ 5 mm apresentaram valores muito próximos, 0,90 e 0,89, respectivamente. O IGRA GIT apresentou VPN de 0,80. No estudo primário identificado na segunda revisão sistemática não houve diferença entre os testes IGRA GIT e PT ≥ 5 mm quanto ao VPN que foi de 1,00. Na avaliação da **acurácia dos testes em população com doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM)**, em revisão sistemática, a **sensibilidade** do teste IGRA GIT teve variabilidade de 0,11 a 0,50, em seis estudos; o IGRA T-SPOT de 0,25 a 0,48 em quatro estudos; a PT ≥ 5 mm foi o teste que alcançou maior valor de sensibilidade, com resultados entre sete estudos de 0,22 a 0,63; a PT ≥ 10 mm apresentou ampla variabilidade entre dois estudos com 0,07 e 0,55. Também houve variabilidade na estimativa de **especificidade** dos testes IGRA GIT de 0,57 a 1,00 entre seis estudos; IGRA T-SPOT de 0,57 a 0,94 entre quatro estudos; IGRA GOLD com especificidade de 0,94 em um estudo; tanto a PT ≥ 5 mm de 0,60 a 0,92 entre sete estudo, quanto à PT ≥ 10 mm de 0,77 a 0,93 entre três estudos demonstraram especificidade com valores e variabilidades semelhantes aos dos diferentes tipos

de IGRA. Outra revisão sistemática apresentou os **VPP e VPN** estimados com IGRA GIT, com VPP em dois estudos de 0 e 0,125; IGRA T-SPOT com VPP em dois estudos de 0 e 0,026; PT \geq 5 mm com VPP em quatro estudos com variabilidade de resultados de 0 a 0,080 e PT \geq 10 mm com VPP de igual valor em três estudos, variabilidade apenas nos intervalos de confiança 0 (IC 95%: 0 a 0,308) a 0 (IC 95%: 0 a 0,708). Não houve diferença quanto aos valores de VPN entre os estudos incluídos: em dois estudos o VPN do IGRA GIT foi de 0,968 e 0,981 e do IGRA T-SPOT de 0,972 e 0,991. A PT \geq 5 mm teve VPN de 0,956 a 0,982 entre quatro estudos e PT \geq 10 mm teve VPN de 0,981 a 0,995 entre três estudos. Para o desfecho de **progressão da ILTB para TB ativa, na população de pacientes candidatos a transplantes**, em uma revisão sistemática com 941 resultados positivos, os testes IGRA T-SPOT e PT \geq 5mm apresentaram resultados semelhantes com cerca de 3% de progressão. IGRA GIT teve percentual de progressão de 0,47%; com IGRA GOLD não houve progressão dos pacientes positivos. Em coortes com menos de 30 pacientes positivos, PT \geq 10 mm e PT \geq 15 mm apresentaram percentual de progressão de 23,8% e 7,1%, respectivamente. Em estudo primário identificado em outra revisão, os resultados dos testes IGRA GIT e PT (\geq 5 mm) foram semelhantes com 4,5% e 4,3% de progressão para TB ativa nos testes positivos, respectivamente. **Para população com DIIM**, em revisão sistemática com 545 testes positivos, o teste IGRA GIT e PT \geq 5 mm apresentaram maiores percentuais de progressão para a TB com 4,25% e 2,89%, respectivamente. IGRA T-SPOT e PT \geq 10mm positivos não resultaram em progressão. Em outra revisão sistemática, IGRA GIT (13,2%) e PT \geq 5 mm (3,93%) também apresentaram maiores percentuais de progressão. IGRA T-SPOT e PT \geq 10 mm apresentaram desempenhos semelhantes também neste estudo com 2,65% e 2,21% dos testes positivos com progressão para TB ativa. Em uma terceira revisão sistemática a progressão para TB ativa nos testes positivos foi sumarizada para os três tipos de teste IGRA (GIT, GOLD e T-SPOT) e comparada a da PT \geq 5 mm e da PT \geq 10 mm, apresentando desempenhos semelhantes, sem evolução para TB ativa, enquanto 0,9% dos pacientes negativos no grupo IGRA e 0,3% do grupo PT \geq 5 mm evoluíram para TB. Nesta revisão, 3,33% dos pacientes positivos e 1% dos negativos com PT \geq 10 mm progrediram para TB. Em revisão sistemática com 70 pacientes positivos com IGRA GIT e PT \geq 10 mm, não houve progressão para TB ativa.

Avaliação econômica: Foi realizada análise de custo-efetividade da ampliação de uso do IGRA para o diagnóstico da ILTB, tendo como comparador a PT, sob a perspectiva do SUS. Para tanto, um modelo de árvore de decisão foi elaborado, considerando como desfecho o número de casos de TB ativa evitados. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para utilização do IGRA foi igual a R\$ 8.340,68 por caso adicional de TB evitado em pacientes portadores de DIIM. Para pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos, a RCEI foi igual a R\$ 48.905,19 por caso adicional de TB ativa evitado. De acordo com a análise de sensibilidade determinística, a variável mais sensível do modelo, no caso de pacientes portadores de DIIM, foi a especificidade do IGRA. Por outro lado, a sensibilidade do IGRA foi a variável mais sensível no caso de pacientes candidatos a transplantes de órgãos sólidos. Das 1.000 simulações realizadas na análise de sensibilidade probabilística, para a população portadora de DIIM, em 98% o IGRA mostrou ser a alternativa mais efetiva e de maior custo, enquanto este percentual foi cerca de 89% para pacientes candidatos a transplantes de órgão sólidos.

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental total em cinco anos da incorporação do IGRA para diagnóstico da ILTB em pacientes portadores de DIIM foi igual a R\$ 40.527.273,25. No caso dos pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos, o impacto orçamentário incremental em cinco anos foi igual a R\$ 1.131.654,58. Considerando a incorporação do IGRA para ambas as populações, o impacto orçamentário incremental total em cinco anos seria de R\$ 41.658.927,83. Em um cenário alternativo, em que o IGRA alcançaria um *market share* de 90% após cinco anos de sua incorporação, o impacto orçamentário incremental total seria de R\$ 103.202.100,74 para ambas as populações.

Recomendações de outras agências de ATS: Foram consultados os sítios eletrônicos de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), bem como de órgãos governamentais ou institutos internacionais que realizam ATS. Foram encontrados quatro relatórios de avaliações que incluíram o uso dos testes IGRA para detectar ILTB em pacientes imunocomprometidos, elaboradas pelas agências Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH),

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Australian Government Department of Health e Scottish Sociedad Espanhola de Enfermidades Infecciosas e Microbiologia Clínica (SEIMC). Os documentos encontrados não apresentaram dados quantitativos referentes ao subgrupo de interesse deste Relatório, ou concluíram que as informações obtidas são insuficientes para recomendar o uso do teste IGRA em detrimento da PT para os desfechos de interesse.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram encontradas quatro novas tecnologias, sendo uma de produção nacional (Eco F TB Feron – IFN-Gamma), dois testes com registros Anvisa, mas sem aprovação FDA (Vidas TB-IGRA, da empresa Biomerieux SA e QIAreach Quantiferon-TB Test, da empresa Qiagen GmbH) e um dispositivo com registro Anvisa e FDA (Família Liaison Quantiferon TB Gold Plus, da empresa Diasorin Ltda). Em relação aos depósitos e patentes concedidas, foi possível evidenciar quatro documentos patentários, sendo um, em fase nacional, com pedido brasileiro.

Considerações finais: Por não existir padrão ouro para o diagnóstico da ILTB, a implantação da estratégia da identificação dos casos antes do início de uma terapia imunossupressora é um desafio. Foram avaliados desfechos relevantes para o desempenho dos testes com populações heterogêneas com alto risco para o desenvolvimento da tuberculose ativa: pacientes com DIIM e pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos. As evidências incluídas foram provenientes de países com realidades diversas quanto à situação vacinal com BCG e taxas endêmicas de TB. Além disso, os estudos apresentaram grande fragilidade metodológica com variabilidade na métrica e nos resultados de acurácia, como também, heterogeneidade dos tipos de teste IGRA avaliados e no ponto de corte de positividade da PT, impossibilitando a meta-análise dos resultados na maioria dos estudos de síntese. De modo geral, os estudos não foram capazes de aferir o teste mais acurado ou mesmo a taxa de concordância entre eles, assim como não foram esclarecedores quanto ao teste com maior desempenho estratégico para identificar ILTB e evitar progressão da TB ativa. Contudo, os diferentes tipos de teste IGRA demonstraram resultados semelhantes com a PT, com certo direcionamento favorável ao IGRA para prever progressão de TB ativa quando se trata de pacientes com DIIM. Embora na perspectiva econômica os resultados tenham apontado para o IGRA como uma tecnologia com maior custo e maior efetividade, comparado à PT nas duas populações avaliadas, a incorporação do teste IGRA como uma alternativa de teste diagnóstico da ILTB pode se tornar uma decisão estratégica no que se refere a previsão e a provisão da rede quando na análise de possível desabastecimento do teste diagnóstico já disponível no SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros presentes na 110ª Reunião Ordinária, em 06 de julho de 2022, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável a ampliação de uso do teste de liberação de interferon-gama (IGRA) para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas ou receptores de transplante de órgãos sólidos. Considerou-se a importância do IGRA como alternativa diagnóstica para o controle epidemiológico da tuberculose e para o auxílio na identificação e no prognóstico dos pacientes com maior risco de desenvolver a tuberculose ativa, além das questões organizacionais e logísticas que sugerem a necessidade de mais um teste diagnóstico para ILTB.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada por sete possíveis micobactérias, sendo mais comum a infecção pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Os pulmões são especialmente afetados (80% dos casos), contudo, outros tecidos podem ser acometidos¹.

A transmissão da TB se faz por via aérea de um indivíduo com TB pulmonar ou laríngea, que através da tosse, espirro ou outra forma de produção de aerossóis expõe no ar o bacilo infectante². Um indivíduo saudável exposto ao bacilo da TB, a depender de diversos fatores, possui cerca de 30% de chance de ser contaminado¹.

Estima-se que um quarto da população mundial esteja infectada com TB e que o Brasil esteja entre os 30 países com alta carga da doença, registrando mais de 66 mil casos novos, com um coeficiente de incidência de 32 casos por 100 mil habitantes para o ano de 2021^{2,3}. A TB é um problema de importância para saúde pública, pois, apesar de possuir tratamento e cura, cerca de 4,5 mil mortes foram notificadas no Brasil apenas no ano de 2020².

Ao se contaminar, a maioria dos indivíduos permanece sem manifestações da doença, apenas de 5% a 10% dos contaminados com TB apresentam os sinais que podem ser intensos, moderados ou leves⁴. Os principais e mais comuns sintomas incluem tosse com duração de três ou mais semanas; febre baixa ao entardecer; dores no peito ou ao respirar ou tossir; rouquidão; às vezes sangue ao expectorar; fadiga; perda de apetite e peso sem causa definida e suor noturno⁵.

Existem ainda indivíduos assintomáticos para TB, ou seja, que não apresentam sintomas característicos da doença. Tal condição ocorre quando a defesa natural do hospedeiro é capaz de eliminar a infecção ou mantê-la sem atividade fazendo com que a tuberculose entre em latência, denominando-se "Infecção Latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*" - ILTB².

Mesmo que caracterizada pela ausência de sintomas e transmissão, a ILTB pode evoluir para a forma ativa quando não diagnosticada a tempo e não submetida a tratamento prévio. O risco para que isso ocorra é de 5% nos primeiros 18 meses de infecção e é dependente de questões como a imunidade do contaminado, as comorbidades, a idade e a alguns tratamentos farmacológicos⁵.

Indivíduos com doenças inflamatórias imunomediada (DIIM) quando em uso de imunobiológicos possuem risco aumentado de ativação da ILTB, enquanto aqueles submetidos a transplantes e em uso de imunossupressores estão 74 vezes mais predispostos a desenvolver a forma ativa de TB do que a população geral⁶. A detecção precoce da ILTB nessa população é fundamental para redução da morbimortalidade pela doença.

Para início do tratamento da ILTB é necessário a exclusão da TB ativa, garantindo que o paciente seja tratado corretamente e o risco de resistência aos antibióticos seja reduzido. O esquema com isoniazida e rifampicina tem se mostrado eficaz (60% a 90%), evidenciando sua importância enquanto intervenção na ILTB⁴. Para adesão maior ao tratamento e ao monitoramento de efeitos adversos que podem acarretar menores (5% a 20%) e maiores consequências (2% a 8%), como o abandono do tratamento, o paciente deve ser acompanhado de forma contínua. Além disso, o mesmo deve estar ciente que a infecção por TB não confere a ele imunidade para a doença, podendo ocorrer reinfecções se os cuidados não forem considerados^{4,7}.

Em se tratando do diagnóstico, a prova tuberculínica (PT), difundida no Brasil como PPD (do inglês: *Purified Protein Derivative*), e os ensaios de liberação de interferon-gama chamados IGRA (do inglês: *Interferon Gamma Release Assay*) são utilizados para a avaliação da resposta imune aos antígenos do *M. tuberculosis*⁸. Este último com algumas vantagens sobre a PT, como a não interferência da vacinação BCG no resultado do teste, contudo, os benefícios de ambos na previsão do risco futuro de TB ativa não estão claramente definidos^{4,6}.

Diante da escolha de um meio diagnóstico para ILTB, a qualidade, os custos e a disponibilidade dos testes devem ser considerados já que não há estabelecido para a categoria um teste padrão ouro. A vacinação BCG foi correlacionada com taxas positivas da PT enquanto os fatores de risco para TB, como: ser contactante, viver em área endêmica e apresentar radiografia de tórax alterada, foram associados com taxas positivas do IGRA. Desta forma, frente às incertezas quanto à precisão diagnóstica, Diretrizes internacionais sugerem o uso de ambos os testes^{4,7,8}.

4.2. Tratamento recomendado

O Manual para Controle da Tuberculose no Brasil¹ recomenda esquema terapêutico para ILTB, e a Nota Informativa nº5/2021 do Ministério da Saúde⁹ informa os medicamentos atualmente disponíveis: isoniazida, rifampicina e rifapentina associada à isoniazida, conforme Quadro 1 abaixo:

Quadro 1. Esquemas de tratamento da ILTB disponíveis no SUS.

Medicamentos	Esquema de Tratamento		
	6H ou 9H	3HP	4R
	Isoniazida (H)	Isoniazida (H) + Rifapentina (P)	Rifampicina (R)
Tempo de tratamento/número de doses	6 meses/180 doses diárias	3 meses/12 doses semanais	4 meses/120 doses diárias
	9 meses/270 doses diárias		
	O esquema com 270 doses possui melhor eficácia quando comparado com o esquema de 180 doses.	Tomar 12 doses semanais entre 12 e 15 semanas.	Tomar 120 doses diárias entre 4 e 6 semanas.

	Tomar 270 doses diárias entre 9 a 12 meses ou 180 doses diárias entre 6 e 9 meses.		
Posologia	5 a 10 mg/kg de peso até a dose máxima de 300 mg/dia.	<p>Em adultos (>14 anos ≥ 30kg):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Isoniazida: 900 mg/semana - Rifapentina: 900 mg/semana <p>Em crianças (2 a 14 anos):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Isoniazida: 10 a 15 kg: 300 mg/semana - Isoniazida: 16 a 23 kg: 500 mg/semana - Isoniazida: 24 a 30 kg: 600 mg/semana - Isoniazida: >30 kg: 700 mg/semana * Rifapentina <p>10 a 15kg: 300 mg/semana 16 a 23kg: 450 mg/semana 24 a 30 kg: 600 mg/semana >30 kg: 750 mg/semana</p>	<p>Em adultos (≥10 anos):</p> <p>10 mg/kg de peso, até a dose máxima de 600 mg/dia.</p> <p>Em crianças (> 10 anos):</p> <p>15 (10-20) mg/kg/dia de peso, até a dose máxima de 600 mg/dia.</p>
Indicação	Todas as indicações da ILTB, exceto efeitos adversos graves com a isoniazida, contatos de monorresistentes à isoniazida, hepatopatas e pessoas acima de 50 anos.	<p>Todas as indicações da ILTB, incluindo pessoas vivendo com HIV, sob tratamento diretamente observado durante todo o tratamento ou com o tratamento autoadministrado, sendo organizadas estratégias de adesão.</p> <p>Não utilizar em contatos de pessoas com tuberculose monorresistente isoniazida e intolerância à isoniazida.</p>	Indivíduos com mais de 50 anos, hepatopatas, contatos de pessoas com tuberculose monorresistentes à isoniazida e intolerância à isoniazida.
Reações adversas mais frequentes	Hepatotoxicidade, neuropatia periférica, rash cutâneo e náuseas.	Reações de hipersensibilidade, hepatotoxicidade (menos frequente), cefaleia, rash cutâneo, náuseas, coloração avermelhada de suor, urina e lágrima.	Reações de hipersensibilidade, hepatotoxicidade (menos frequente), plaquetopenia, rash cutâneo, náuseas, coloração avermelhada de suor, urina e lágrima.

Legenda: 6H – 6 meses de isoniazida; 9H – 9 meses de isoniazida; 3HP – 3 meses de Rifapentina mais isoniazida; 4R – 4 meses de rifampicina.

Fonte: Manual para Controle da Tuberculose no Brasil¹ e Nota Informativa nº5/2021 do Ministério da Saúde⁹

O esquema básico para o tratamento de TB ou o retratamento (recidiva e reingresso após abandono que apresentem doença ativa) em adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade) em todas as apresentações clínicas (pulmonares e extrapulmonares), exceto a forma meningocéfálica e osteoarticular, está descrita no Quadro 2 abaixo:

Quadro 2. Esquema básico para o tratamento da TB em adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade) disponíveis no SUS.

Esquemas	Faixas de peso	Unidades/dose	Duração
RHZE	20 a 35 Kg	2 comprimidos	2 meses (fase intensiva)
150/75/400/275 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	36 a 50 kg	3 comprimidos	

	51 a 70 kg	4 comprimidos	
	Acima de 70 kg	5 comprimidos	
RH 300/150mg ou 150/75 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	1 comp 300/150 mg ou 2 comp 150/75 mg	4 meses (fase de manutenção)
	36 a 50 kg	1 comp 300/150 mg + 1 comp 150/75 mg ou 3 comp 150/75 mg	
	51 a 70 kg	2 comp 300/150 mg ou 4 comp 150/75 mg	
	Acima de 70 kg	2 comp 300/150 mg + 1 comp 150/75 mg ou 5 comp 150/75 mg	

Legenda: R= Rifampicina; H = isoniazida; Z= Pirazinamina; E= Etambutol.

Fonte: adaptação do quadro apresentado no Manual para Controle da Tuberculose no Brasil¹

4.3. Recomendações internacionais

Frente às incertezas quanto à precisão diagnóstica da ILTB, diretrizes internacionais sugerem o uso de ambos os testes.

O Centre for Disease Control and Prevention (CDC USA) - informa que usar um teste IGRA ou PT é recomendável para a prática de saúde pública e enfatiza as limitações de ambos os testes. Recomenda que a TB deve ser excluída antes de iniciar o tratamento para ILTB.

A World Health Organization (WHO) informa que tanto a PT quanto o IGRA podem ser usados para testar a ILTB, embora não haja fortes evidências de que um teste deva ser preferido em relação ao outro em termos de prever a progressão da infecção para a doença de TB ativa. Não recomenda os testes para pacientes com baixo risco sendo necessário excluir TB ativa por meio de avaliação clínica, radiografia de tórax e exame de escarro.

4.4. Recomendações anteriores da Conitec

Em 2020, por demanda da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), foi realizada análise crítica das evidências científicas sobre acurácia, custo-efetividade e impacto orçamentário da incorporação no SUS do teste IGRA para detecção de TB latente em pacientes imunocomprometidos, conforme Relatório de Recomendação nº 573. No Relatório de 2020 foram analisadas dez revisões sistemáticas que avaliaram o desempenho do IGRA em relação a PT 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 para TB ¹⁰.

Quanto às evidências científicas, observou-se que, em relação à acurácia diagnóstica do IGRA e da PT, houve melhor desempenho do teste IGRA. Quanto ao desempenho dos testes para prever o desenvolvimento de TB ativa, identificou-se que não houve diferença entre IGRA e PT. Estudos que avaliaram a associação de resultados positivos dos testes e a ocorrência de fatores de risco concluíram que o IGRA apresenta maior associação com estes fatores que a PT, enquanto 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 da PT. Assim, foi considerado melhor desempenho do IGRA em pacientes imunocomprometidos e crianças quando comparado à PT, tendo como principal limitação dos estudos de acurácia diagnóstica destes testes a falta de um padrão-ouro diagnóstico, o que representa um problema para a detecção precisa da ILTB¹⁰.

Conclui-se que o teste IGRA para o diagnóstico de ILTB representa uma alternativa válida à PT, ou pode ser utilizado em conjunto com esta, principalmente em indivíduos imunocomprometidos e crianças, além de representar a melhor escolha para indivíduos vacinados com BCG ¹⁰.

A Conitec deliberou, na 89ª reunião ordinária realizada no dia 05 de agosto de 2020, 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 imunossuppressores, 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, foi citada a dificuldade para a aquisição do teste tuberculínico pelo SUS pois 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. 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, a conclusão do relatório foi de que os testes apresentaram a mesma eficácia ao prever TB ativa, porém, com custo incremental para o teste IGRA ¹⁰.

A maioria absoluta das contribuições na Consulta Pública nº 47/2020 versou argumentação a favor da incorporação do teste IGRA no SUS ¹¹.

Na 91ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 08 de outubro de 2020, foi deliberado, por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS, do teste IGRA para detecção de ILTB em pessoas vivendo com HIV, crianças em contato com casos de tuberculose ativa e pacientes candidatos a transplante de células-tronco hematopoiéticas¹². A decisão, conforme Portaria nº 50, foi publicada no Diário Oficial da União nº 217, seção 1, página 145, em 13 de novembro de 2020.

4.5. Justificativa da demanda e considerações da área técnica do Ministério da Saúde

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e transmissível, cujo agente causador é a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. Até o surgimento da covid-19, a tuberculose configurava a primeira colocação como doença infecciosa causada por um único agente etiológico que mais mata em todo mundo. Dentre os impactos da pandemia de covid-19, destaca-se a dificuldade dos países na continuidade das ações de eliminação da TB como problema de saúde pública mundial, evidenciada pela grande queda no número de casos novos diagnosticados com TB no mundo¹³.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera três listas de países prioritários para as ações direcionadas ao fim da TB, indicando os 30 países com maior carga de TB, TB-HIV e TB Multidrogarresistente. O Brasil está presente em duas das três listas, de TB e TB-HIV. Importante ressaltar que, somente em 2021, a TB acometeu cerca de 82 mil pessoas no Brasil, sendo 72,6 mil casos novos e, em 2020, foi responsável por cerca de 4,7 mil mortes¹³.

Dentre as ações destacadas pela OMS para atingir a meta pelo fim da TB, está a introdução da mudança de paradigma nos últimos anos, dando mais ênfase na prevenção da TB, por meio de diagnóstico e tratamento oportuno da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB)¹⁴. A ILTB se caracteriza pelo quadro de infecção pelo bacilo da TB ainda viável, porém sem causar doença no organismo do indivíduo. Assim, as pessoas infectadas, em geral, permanecem saudáveis por muitos anos com imunidade variável à doença, porém, a depender do seu imunocomprometimento, o risco de ativação da doença é aumentado.

Para alcançar as metas de eliminação da TB no Brasil até 2035, o Ministério da Saúde publicou a segunda fase do Plano Nacional Pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública, aprovado pela Comissão Intergestores Tripartite em 29 de julho de 2021, e aprovado por meio da publicação da Portaria GM/MS nº 154, de 26 de janeiro de 2022. O referido Plano visa fortalecer as estratégias para manutenção do diagnóstico, do tratamento e da prevenção da TB como serviços essenciais à população, e trabalhar de forma engajada para superar os impactos da pandemia e acelerar o progresso em torno dos compromissos assumidos¹⁵.

A TB é uma doença de caráter oportunista, sendo que a evolução de ILTB para doença ativa apresenta-se com maior frequência em pessoas imunocomprometidas¹⁶⁻¹⁹. Esse imunocomprometimento (ou imunossupressão) trata-se de termo amplo, e diz respeito ao maior risco de desenvolvimento de infecções e adoecimento em decorrência de sistema imunológico enfraquecido. Assim, com o objetivo de realizar o planejamento terapêutico adequado para as pessoas com indicação de tratamento com imunobiológicos e/ou imunossupressores ou em situação de pré-transplante de órgão, deve-se pesquisar a ocorrência de TB ativa e ILTB, uma vez que essa população possui elevado risco de ativação da TB latente¹.

Atualmente, o único teste de triagem para ILTB disponível para essa população é a prova tuberculínica (PT), teste *in vivo* realizado por meio de injeção intradérmica do derivado proteico purificado (PPD) no antebraço da pessoa, por profissional devidamente treinado para aplicação, leitura e interpretação do exame. Destaca-se que para um profissional estar considerado como apto e capacitado para realização da PT, este necessita realizar de 80 a 100 aplicações de PPD e também de 80 a 100 leituras da PT²⁰. Considerando o lapso entre a aplicação do PPD e a leitura do exame, cujo o tempo ideal é de 72 horas, é impreterível mencionar o tempo necessário para a capacitação dos profissionais para o exame em questão^{1,20}.

No presente momento, o único registro de PPD junto à Anvisa encontra-se inativo, uma vez que desde a alteração na classificação do PPD de insumo para medicamento, a empresa detentora do registro não regularizou sua situação fiscal junto à Agência.

Outro fator relevante para realização da PT é a cobertura vacinal com BCG no Brasil, que embora tenha decaído, ainda é alta, variando de 95,55% em 2016 a 78,99% em 2021. A vacinação é uma variável importante, pois a PT possui baixa especificidade devido à presença de proteínas comuns à BCG e a outras micobactérias ambientais.

Tendo em vista o Relatório de Recomendação nº 573 da Conitec, os testes IGRA registrados à data, no Brasil, correspondiam ao QuantiFERON-TB Gold Plus[®] e o T-SPOT[®] TB, cuja diferença entre eles está na metodologia aplicada. Enquanto o QuantiFERON-TB[®] Gold Plus (QFT[®] -Plus) utiliza o ensaio imunoenzimático (ELISA) para a mensuração dos níveis de interferon-gama (IFN- γ) produzidos pelas células do sangue periférico de pacientes com suspeição de ILTB, o teste T-SPOT.TB[®] utiliza o ensaio *immunospot* ligado à enzima (ELISPOT). Porém, devido aos estudos disponíveis para avaliação da referida incorporação, a Secretaria-Executiva da Conitec considerou a avaliação econômica e o impacto orçamentário específicos para a tecnologia ELISA, assim ficando apenas essa metodologia incorporada ao SUS, uma vez que foi a que se apresentou custo-efetiva¹⁰.

O teste IGRA incorporado ao SUS têm por objetivo a quantificação, *in vitro*, da resposta imune celular dos linfócitos T, do sangue periférico dos pacientes em investigação da ILTB, aos antígenos específicos do *M. tuberculosis*, como as proteínas secretadas ESAT-6 e CFP-10. Essa resposta imune celular é medida pela detecção da liberação de IFN- γ produzido por essas células.

Até o presente momento, 56 laboratórios da rede organizaram sua estrutura para realização do teste IGRA por ELISA, havendo possibilidade de ampliação. Além disso, a metodologia encontra-se incluída no Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), que traz facilidade para monitoramento do seu uso e acompanhamento das questões relacionadas à vigilância laboratorial da ILTB no país.

Diante da incorporação do teste IGRA no âmbito do SUS, conforme a Portaria SCTIE/MS nº 50, de 11 de novembro de 2020, e considerando o cenário crescente de doenças autoimunes e neoplásicas, o fato de que o uso de medicamentos imunobiológicos e/ou imunossupressores é cada vez mais frequente, bem como a forte associação de ativação da TB relacionada ao tratamento imunossupressor, além das limitações apresentadas para a realização da PT, verifica-se a necessidade de ampliar seu uso para o diagnóstico de ILTB em pessoas imunocomprometidas, como aquelas em tratamento para DIIM ou receptores de transplante de órgãos sólidos, no intuito de oportunizar o diagnóstico e vigilância da ILTB nestas populações ^{21,22}.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Testes de liberação de interferon-gama - IGRA são testes de respostas imunológicas, mediadas por células aos antígenos que simulam proteínas de micobactérias. São portanto, testes de diagnóstico *in vitro* realizados em sangue periférico que medem a liberação de interferon- γ (IFN- γ) pelas células T após estimulação por antígenos proteicos secretados por *Mycobacterium tuberculosis*.^{4,1}

Os antígenos utilizados pelos testes do tipo IGRA estão ausentes na maioria das micobactérias não tuberculosas (exceto, *M. kansasii*, *M. szulgai* e *M. marinum*), bem como na *Mycobacterium bovis* e no *Bacille Calmette-Guérin* (BCG). Por estas razões, espera-se que o teste IGRA não sofra influência do *status* vacinal com BCG, nem de infecções por micobactérias não tuberculosas ambientais, embora algumas cepas possam causar um teste falso-positivo¹.

No Brasil, dois testes de liberação de interferon-gama possuem registro na autoridade sanitária, o de nome comercial T-SPOT® TB e o QuantiFERON®-TB GOLD Plus (QFT® Plus). O Quadro 3 abaixo detalha a descrição de ambos os testes.

Quadro 3. Ficha técnica dos testes de liberação de interferon-gama disponíveis no Brasil.

Nome comercial/nome técnico	T-SPOT® TB/Mycobacterium
Tipo	Produto para saúde
Princípio do teste/método diagnóstico	Deteção de resposta imune - ensaios de liberação de interferon-gama/ensaio imunoenzimático simplificado (ELISPOT)

Procedimento	<p>A partir de sangue periférico heparinizado ou citratado, é realizada separação e lavagem de células mononucleares com subsequente contagem celular de forma que, um número padrão de células sejam adicionadas aos poços de microtitulação ($2,5 \times 10^5$ células viáveis por poço), assegurando um número adequado de células mesmo em situações de baixas titulações de células T como em imunossuprimidos. Cada amostra é processada em quatro poços (controle positivo, controle negativo, antígeno ESAT-6 e antígeno CFP10). As células mononucleares são incubadas com os antígenos para estimular quaisquer células T sensibilizadas presentes. Células e materiais indesejados são removidos por meio de lavagem. Cada poço recebe anticorpo conjugado e substrato solúvel para induzir a formação de uma mancha de precipitado insolúvel no local da reação. Após lavagem e secagem o número de manchas azuis escuras distintas na membrana de cada poço deve ser contado. Um resultado válido deve apresentar mais de 20 manchas no controle positivo e nenhuma ou poucas no negativo.</p>
Apresentação	<p>TB.300: 1 x 1 placa de micro titulação: 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.</p>
Fabricante	<p>Oxford Immunotec Limited - Reino Unido.</p>
Registro na Anvisa	<p>80102512117</p>
Indicação	<p>Diagnóstico: adjuvante no diagnóstico da infecção por tuberculose (TB).</p>
Parâmetro mensurado/tempo para processamento da amostra	<p>Sangue periférico heparinizado ou citratado/processado em até 8 horas (conservadas à temperatura ambiente) ou até 32 horas (armazenadas a 10-25°C), se tratadas com um meio de remoção de granulócitos.</p>
Padrão ouro	<p>Não disponível. Não há nenhum teste que estabeleça definitivamente o diagnóstico de ILTB. O teste cutâneo de tuberculina - PT é normalmente considerado para comparação.</p>
Limite de detecção	<p>Não se aplica</p>
Descrição do resultado	<p>Negativo (sugere que a amostra não contém células T efectoras reativas ao <i>M. tuberculosis</i>) ou positivo (indica que a amostra contém células T efectoras reativas ao <i>M. tuberculosis</i>).</p> <p>O teste é tido como “negativo” se o resultado das operações: (n° de manchas no poço antígeno ESAT-6 menos n° de manchas no controle negativo) e (n° de manchas no poço do antígeno CFP10 menos n° de manchas no controle negativo) resultar em ≤ 5 manchas. Já para ser considerado “positivo” o resultado das subtrações (n° de manchas no antígeno ESAT-6 menos n° de manchas no controle negativo) e/ou (n° de manchas no antígeno CFP10 menos n° de manchas no controle negativo) deve resultar em ≥ 6 manchas.</p>
Tempo para o resultado	<p>24 a 48 horas</p>
Equipamento/materiais suplementares	<ul style="list-style-type: none"> - Reagente e centrifugadora para separação de células mononucleares. - Incubador umidificado com capacidade para $37 \pm 1^\circ\text{C}$ com um fornecimento de CO_2 a 5%. - Equipamento e reagentes para permitir a contagem de células mononucleares (câmara de Neubauer com reagente Trypan Blue ou analisador hematológico automatizado). - Meio de cultura de células estéril, isento de soro para o passo de incubação.
Nome comercial/nome técnico	<p>QuantIFERON®-TB GOLD Plus (QFT® Plus)/Mycobacterium</p>

Tipo	Produto para saúde
Princípio do teste/ método diagnóstico	Deteção de resposta imune (deteção e subsequente quantificação de IFN- γ) - ensaios de liberação de interferon-gama/Ensaio imunoenzimático (ELISA)
Procedimento	O teste utiliza um coquetel de peptídeos que simulam as proteínas ESAT-6 e CFP-10. Estes antígenos estimulam a resposta de IFN- γ nas células-T de indivíduos infectados com <i>M. tuberculosis</i> . Para tanto o sangue total é coletado com heparina e posteriormente distribuído para os tubos do teste ou, alternativamente, coletado diretamente em 4 tubos específicos do teste: tubo de Nil, tubo TB1(antígeno EAST-6 e CFP-10 para indução de células CD4+), tubo TB2 (antígeno EAST-6 e CFP-10 para indução de células CD8+) e um tubo de mitógeno (controle positivo) que são incubados a 37 °C por 16 a 24 horas. Após esse período os tubos são centrifugados com subsequente remoção do plasma para quantificação de IFN- γ (UI/ml) pelo método de ELISA. Para esta etapa o plasma é colocado em placas de ELISA e adicionado conjugado com incubação e lavagem na sequência. Após uso de solução de paragem de enzimas a absorbância (OD) de cada poço é obtida utilizando um leitor de microplacas. Com base na OD a concentração de IFN- γ (UI/ml) é obtida. A classificação da amostra em positiva, negativa ou indeterminada se dá pela subtração do nível de IFN- γ do tubo de Nil pelo nível de IFN- γ do tubo de antígeno de TB e do de mitógeno. Um teste é tido como “positivo” se houver resposta de IFN- γ a qualquer dos tubos de antígeno com níveis acima do valor de Nil IFN- γ UI/ml. Uma resposta baixa ao mitógeno (<0,5 UI/ml) sugere um resultado indeterminado se também for observado uma resposta negativa aos antígenos de TB na amostra sanguínea.
Apresentação	1 frasco (8UI/ml quando reconstituído); 1 frasco- Padrão IFN- γ 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
Registro na Anvisa	10322250071
Indicação	Diagnóstico: teste de infecção latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> - ILTB e adjuvante no diagnóstico da infecção por tuberculose (TB).
Parâmetro mensurado	Sangue periférico total heparinizado.
Padrão ouro	Não disponível. Não há nenhum teste que estabeleça definitivamente o diagnóstico de ILTB. O teste cutâneo de tuberculina - PT é normalmente considerado para comparação.
Limite de deteção	Não se aplica
Descrição do resultado	Positivo: concentração nos tubos Nil (≤ 8 UI/ml), TB1($\geq 0,35$ e $\geq 25\%$ de Nil) e TB2 (qualquer resultado), mitógeno (qualquer) ou concentração nos tubos Nil (≤ 8 UI/ml), TB1(qualquer resultado) e TB2 ($\geq 0,35$ e $\geq 25\%$ de Nil), mitógeno (qualquer). Negativo: concentração nos tubos Nil (≤ 8 UI/ml), TB1 e TB2(< 0,35 ou $\geq 0,35$ e < 25% de Nil) e mitógeno ($\geq 0,5$). Indeterminado: concentração nos tubos Nil (≤ 8 UI/ml), TB1, TB2 e mitógeno (qualquer).
Tempo para o resultado	24 a 48 horas
Equipamento	Incubadora a 37 °C \pm 1 °C sem necessidade de CO ₂ Agitador de microplaca Leitor de microplaca

Fonte: Bulas/website da ANVISA²³⁻²⁵

Patente:

Teste T-SPOT® TB

O teste T-SPOT® TB está protegido pelas seguintes patentes e patentes pendentes:

US7575870, US8617821, US14/090,221, EP941478, JP4094674, AU728357, CA2272881; US7115361; US7632646, EP1144447, JP4633931, ZA2001-3356; US7901898, US8216795, US8507211, US9005902; EP1203817, JP43245597, AU727602, CA2653566, CN1200147, CZ300953, HU0900047, NO9800883, TR2009/01109, ZA9607394, ZW10496; US5955077; US7579141, US8021832, US9238066, EP1214088, EP2087906, JP4820489, AU773268, CA2372583.²⁵

QuantiFERON®-TB GOLD Plus (QFT® Plus)

Não foram localizadas patentes para o produto no Brasil e na Europa em consulta realizada no dia 16 de fevereiro de 2022, ao website do Instituto Nacional de Propriedade Intelectual - INPI (<https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>) e escritório europeu de patentes, *European Patent Register* (<https://register.epo.org/regviewer>), respectivamente.

Contraindicações: não há registros de contraindicação para submeter-se ao exame.²⁴

Efeitos colaterais: eventualmente pode ocorrer desconforto decorrente de coleta de sangue periférico. Não há registro de outros efeitos colaterais relevantes.²⁴

Cuidados e Precauções:

Para realização do teste é necessário manipular material biológico e componentes de análise. Desta forma, devem ser assumidas precauções no manuseio, incluindo utilização, conservação e eliminação, de material de origem humana, considerando as amostras de sangue como potencialmente infecciosas. Adicionalmente, todos os produtos químicos devem ser considerados como potencialmente perigosos.^{24,25}

Advertências:

Não obstante os ensaios de liberação de interferon-gama - IGRA usarem proteínas ESAT-6 e CFP-10 que estão ausentes nas cepas da vacina BCG e na maioria de micobactérias não tuberculosas, um resultado de IGRA positivo é possível de ocorrer em infecção por *M. kansasii*, *M. szulgai* ou *M. marinum*.^{24,25}

Um resultado de IGRA negativo não exclui a possibilidade de infecção por *M. tuberculosis*. Resultados falsos negativos podem ocorrer devido às comorbidades que afetam o sistema imunológico, falhas na execução do ensaio ou em decorrência do estágio da infecção.^{24,25}

Os resultados do teste devem ser interpretados com cautela no que diz respeito ao diagnóstico ou exclusão da TB, bem como na avaliação de possível tuberculose latente. Tal interpretação exige uma avaliação conjunta do teste IGRA com achados epidemiológicos, história clínica e outros exames diagnósticos.^{24,25}

Os testes de liberação de interferon-gama não são capazes de diferenciar uma infecção latente de TB ativa e não são recomendados para o diagnóstico de tuberculose ativa, assim como a PT.^{24,25}

Com relação ao teste QuantiFERON®-TB GOLD Plus (QFT® Plus), o grau ou estadiamento da infecção, o nível de capacidade de resposta imunológica ou a probabilidade de progressão para TB ativa não podem ser correlacionados com a magnitude do nível de IFN- γ obtido no teste.¹¹

5.1. Preço proposto para incorporação

O preço por teste de IGRA apresentado abaixo para fins de incorporação foi informado pela CGDR/DCCI/SVS/MS.

Tabela 1. Preço proposto para incorporação

Teste	Apresentação	Valor praticado em compras públicas
Quantiferon	teste	R\$ 91,23*
Teste T-SPOT® TB	teste	Não fornecido

*Valor informado pela CGDR, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 13/2021-CGDR/DCCI/SVS/MS.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para desenvolver o Relatório foi elaborada e validada a pergunta de pesquisa junto aos técnicos da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), órgão demandante.

Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec.

População	Pacientes com diagnóstico de doença inflamatória imunomediada (pré e pós-tratamento com os imunossupressores) Pacientes candidatos a transplante de órgão sólido (pré-transplante)
Intervenção (tecnologia)	Teste de Liberação de Interferon-gama (<i>Interferon Gamma Release Assay</i> - IGRA) T-SPOT® TB e QFT® Plus
Referência (comparador disponível)	Prova tuberculínica - PT (reação de <i>Mantoux</i>)

Desfechos (outcomes)

-Desfechos primários de acurácia: Detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB); sensibilidade, especificidade, Verdadeiro Positivo, Verdadeiro Negativo, Falso Positivo, Falso Negativo.

-Desfechos secundários: previsão da ativação da tuberculose nos pacientes com infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB); maior adesão e melhor implementação.

Tipo de estudo

Revisão sistemática de estudos de acurácia diagnóstica; estudos de acurácia diagnóstica; coortes; ensaios clínicos; estudos de vida real de triagem de ILTB.

Pergunta: O teste de liberação de interferon-gama, quando comparado a prova tuberculínica, é acurado para detecção de ILTB e capaz de prever ativação da tuberculose em pacientes com doença inflamatória imunomediada ou receptores de órgão sólidos candidatos ou em uso de terapia imunossupressora?

Os desfechos avaliados a seguir são considerados relevantes quanto à acurácia diagnóstica e à efetividade estratégica para o sistema de vigilância sanitária.

Acurácia no diagnóstico da ILTB

Para os candidatos a transplantes, o desfecho foi avaliado por meio das estimativas de sensibilidade e especificidade em duas revisões e por meio das estimativas dos valores preditivos positivos e negativos também por duas revisões.

- Sensibilidade

Nas duas revisões que avaliaram e compararam a sensibilidade dos testes, Nasiri et al²⁶ e Auguste et al²⁷, uma foi capaz de obter estimativa por meta-análise dos estudos incluídos, onde o IGRA GIT (0,58) e o IGRA T-SPOT (0,55) foram mais sensíveis quando comparados à PT ≥ 5 mm (0,46)²⁶.

Na segunda revisão sistemática não houve meta-análise, mas foram apresentados os valores e as variabilidades da sensibilidade dos testes nos estudos incluídos. O teste IGRA GIT apresentou variabilidade no resultado da sensibilidade em dois estudos de 0 e 0,73. A PT ≥ 10 mm apresentou variabilidade no resultado da sensibilidade em três estudos de 0 a 0,87, alcançando maior valor que o IGRA GIT. Em um estudo desta revisão, o IGRA T-SPOT teve a sensibilidade estimada em 0,53, sendo maior que o resultado estimado de sensibilidade de 0,36 da PT ≥ 5 mm²⁷.

- Especificidade

Na meta-análise de Nasiri et al²⁶, os resultados dos testes IGRA GIT (0,89) e IGRA T-SPOT (0,92) demonstraram especificidades superior quando comparados à PT ≥ 5 mm (0,86).

Auguste et al²⁷ apresentaram a variabilidade na especificidade estimada em dois estudos para o IGRA GIT (0,60 e 0,79) e para a PT \geq 10 mm (0,84 e 0,90). Além do resultado da PT \geq 5 mm (0,84) em um dos estudos da revisão.

- Valores preditivos positivos

Na meta-análise de Nasiri et al²⁶, o IGRA GIT apresentou VPP de 0,72, sendo maior que o VPP de 0,60 do IGRA T-SPOT. Ambos os testes IGRA apresentaram VPP maiores quando comparados ao VPP de 0,46 da PT \geq 5 mm.

Na revisão sistemática de Zhou et al²⁸, apenas um estudo tratou da população de candidatos a transplantes testados com IGRA GIT e PT \geq 5 mm. Neste estudo, o VPP de 4,5 do teste IGRA GIT foi semelhante ao VPP de 4,4 da PT \geq 5 mm²⁹.

- Valores preditivos negativos

Na meta-análise, tanto o IGRA quanto a PT \geq 5 mm apresentaram resultados de VPN muito próximos, 0,90 e 0,89, respectivamente. O VPN de 0,80 do teste IGRA GIT se apresentou menor que os demais testes²⁶.

No estudo primário de Munõz et al²⁹ incluído na revisão sistemática de Zhou et al²⁸, a estimativa de VPN foi de 1,00, tanto para IGRA GIT quanto para a PT \geq 5 mm, não havendo diferença entre os testes.

Para os pacientes portadores de DIIM a acurácia diagnóstica foi avaliada por meio da estimativa de sensibilidade e especificidade em uma revisão sistemática, e por meio das estimativas dos valores preditivos positivos e negativos em uma segunda revisão.

- Sensibilidade

Na revisão sistemática de Auguste et al²⁷, o teste IGRA GIT apresentou variabilidade nas estimativas de sensibilidade em seis estudos com resultados de 0,11 a 0,50. Avaliado em quatro estudos, o IGRA T-SPOT apresentou variabilidade nos resultados da sensibilidade de 0,25 a 0,48. A PT \geq 5 mm foi o teste que alcançou maior valor de sensibilidade dentro da variabilidade de resultados entre sete estudos de 0,22 a 0,63. Por fim, a PT \geq 10 mm apresentou resultados de estimativa de sensibilidade maior que os dois tipos de IGRA, porém, dentro da maior amplitude de variabilidade entre apenas dois estudos, 0,07 e 0,55.

- Especificidade

A revisão sistemática apresentou variabilidade nos resultados entre os estudos nos valores das estimativas de especificidade dos testes IGRA GIT (0,57 a 1,00) em seis estudos e IGRA T-SPOT (0,57 a 0,94) em quatro estudos. O IGRA GOLD teve a especificidade estimada de 0,94 em um estudo com população com DIIM. Diante destas variabilidades de

resultados, tanto a $PT \geq 5$ mm quanto a $PT \geq 10$ mm demonstraram valores semelhantes aos dos diferentes tipos de IGRA, com resultados variando de 0,60 a 0,92 em sete estudos e 0,77 a 0,93 em três estudos, respectivamente²⁷.

- Valores preditivos positivos

Na revisão sistemática de Zhou et al²⁸ foi apresentado os valores preditivos positivos e negativos dos testes estimados nos estudos incluídos. O teste IGRA GIT apresentou a maior variabilidade nas estimativas de VPP entre dois estudos, 0 e 0,125. O teste IGRA T-SPOT apresentou resultados de VPP entre dois estudos de 0 e 0,026; $PT \geq 5$ mm apresentou variabilidade de resultados de VPP entre quatro estudos de 0 a 0,080 e $PT \geq 10$ mm apresentou variabilidade do VPP entre três estudos apenas nos intervalos de confiança 0 (IC 95%: 0 a 0,308) a 0 (IC 95%: 0 a 0,708).

- Valores preditivos negativos

Nos estudos incluídos na revisão sistemática não houve diferença entre os valores de VPN. O resultado com teste IGRA GIT em dois estudos foi de 0,968 e 0,981; com IGRA T-SPOT o resultado do VPN em dois estudos foi de 0,972 e 0,991; com $PT \geq 5$ mm, o VPN variou entre quatro estudos de 0,956 a 0,982 e, com $PT \geq 10$ mm, o VPN variou entre três estudos de 0,981 a 0,995²⁸.

Progressão para tuberculose ativa

Nos pacientes candidatos a transplantes

Na revisão de Campbell et al³⁰ com 941 testes positivos para ILTB:

IGRA T-SPOT e $PT \geq 5$ mm apresentaram resultados semelhantes com cerca de 3% de progressão dos resultados positivos para TB ativa³⁰.

IGRA GIT e IGRA Gold foram os testes com menor desempenho para este desfecho com 0,47% e nenhuma progressão dos testes positivos para TB ativa, respectivamente³⁰.

Em coortes de 21 e 28 pacientes incluídas na revisão, a $PT \geq 10$ mm e a $PT \geq 15$ mm apresentaram o maior percentual de progressão para TB ativa, tendo progredido 23,8% e 7,1% dos testes positivos, respectivamente³⁰.

Na revisão sistemática de Zhou et al²⁸ em estudo primário incluído com população candidata ao transplante de órgão sólido, os resultados entre os testes IGRA GIT e $PT (\geq 5$ mm) foram semelhantes com 4,5% e 4,3% de progressão da TB nos testes positivos, respectivamente²⁹.

Para os pacientes portadores de DIIM

Na revisão sistemática de Campbell et al³⁰ com 545 testes positivos, os testes IGRA GIT e PT \geq 5mm foram os que apresentaram maiores percentuais de progressão para TB, com 4,25% e 2,89% dos pacientes com resultados positivos de cada teste, respectivamente.

IGRA T-SPOT e PT \geq 10mm não resultaram em progressão da TB ativa neste estudo³⁰.

Na revisão de Zhou et al²⁸, IGRA GIT: apresentou o melhor desempenho nos pacientes testados, com 13,2% dos resultados positivos evoluindo para TB ativa. A PT \geq 5 mm apresentou o segundo melhor desempenho com progressão de TB ativa em 3,93% dos pacientes testados positivos.

IGRA T-SPOT e PT \geq 10 mm apresentaram desempenho semelhante também neste estudo com 2,65% e 2,21% dos pacientes testados positivos evoluindo para TB ativa²⁸.

Em um terceiro estudo de síntese, Auguste et al³, a progressão da TB ativa nos testes positivos foi sumarizada com os dados dos resultados de três tipos de teste IGRA (GIT, GOLD e T-SPOT) e comparada com os resultados da progressão dos pacientes submetidos aos testes PT \geq 5 mm e PT \geq 10 mm.

IGRA (GIT/Gold e T-SPOT) e PT \geq 5 mm apresentaram desempenhos semelhantes e os pacientes positivos não evoluíram para TB ativa, enquanto 0,9% dos pacientes negativos no grupo IGRA e 0,3% do grupo PT \geq 5 mm evoluíram para TB³.

PT \geq 10 mm apresentou percentual de TB ativa de 3,33% dos pacientes positivos progredindo para TB. Quanto aos testes negativos, 1% deles também evoluíram para TB³.

Em revisão publicada anteriormente pelo mesmo autor, no acompanhamento de 70 pacientes testados positivos para ILTB com IGRA GIT e PT \geq 10 mm, não houve progressão para TB ativa²⁷.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

Foi realizada análise de custo-efetividade da utilização do teste IGRA para diagnóstico da ILTB em indivíduos portadores de DIIM e receptores de transplante de órgãos sólidos candidatos ao uso de terapia imunossupressora. A análise foi realizada sob a perspectiva do SUS, considerando um horizonte temporal de um ano, para o qual não foram aplicadas taxas de desconto.

Tabela 2. Resultados da avaliação econômica conduzida para a população dos pacientes portadores de DIIM.

Tecnologia	Custo por 1.000 testes realizados(R\$)	Número de casos de Tuberculose Ativa (TB) por 1.000 testes realizados	Efetividade incremental	Custo incremental (R\$)	RCEI (R\$)
Teste PT	425.584,18	23,67	-	-	-
Teste IGRA	474.377,17	17,82	5,85	48.792,99	8.340,68

Tabela 3. Resultados da avaliação econômica conduzida para a população dos pacientes candidatos a transplante de órgão sólidos.

Tecnologia	Custo por 1000 testes realizados(R\$)	Número de casos de Tuberculose Ativa (TB) por 1.000 testes realizados	Efetividade incremental	Custo incremental (R\$)	RCEI (R\$)
Teste PT	251.249,20	16,80	-	-	-
Teste IGRA	343.190,95	14,92	1,88	91.941,75	48.905,19

7.2. Impacto orçamentário

A avaliação do impacto orçamentário da incorporação do IGRA para pacientes portadores de DIIM e candidatos a transplantes de órgãos sólidos foi realizada para um período de cinco anos. O número de pacientes elegíveis para cada uma das populações no horizonte temporal empregados nas análises foi informado pela SVS/MS, por meio da nota técnica Nº 13/2021-CGDR/DCCI/SVS/MS (Tabela 4):

Tabela 4. Estimativa da população elegível por ano.

Grupo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes portadores de doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM)	318.101	336.890	355.678	374.466	393.256
Pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos	9.561	9.811	10.059	10.309	10.558
TOTAL	327.662	346.701	365.737	384.775	403.814

Foram considerados os custos diretos relacionados ao diagnóstico da ILTB utilizando-se a PT ou o IGRA, conforme descrito na avaliação econômica (Anexo 2). O *market share* foi aquele informado pelo demandante na Nota técnica Nº 13/2021-CGDR/DCCI/SVS/MS. O mesmo *market share* foi considerado para ambas as populações analisadas.

O impacto orçamentário incremental total em cinco anos da incorporação do IGRA para diagnóstico da ILTB em pacientes portadores de DIIM foi igual a R\$ 40.527.273,25 (Tabela 5). No caso dos pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos, o impacto orçamentário incremental em cinco anos seria igual a R\$ 1.131.654,58 (Tabela 6). A análise também foi realizada considerando a incorporação do IGRA para ambas as populações. Nesta análise, o impacto orçamentário incremental total em cinco anos seria de R\$ 41.658.927,83 (Tabela 7)

Tabela 5. Impacto orçamentário incremental da ampliação de uso do IGRA para pacientes portadores de DIIM.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (PT)	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o PT e IGRA	Impacto Orçamentário Incremental com IGRA
2022	318.101	R\$ 12.132.372,14	15%	R\$ 15.922.863,66	R\$ 3.790.491,52
2023	336.890	R\$ 12.848.984,60	20%	R\$ 18.201.492,92	R\$ 5.352.508,32
2024	355.678	R\$ 13.565.558,92	30%	R\$ 22.042.077,02	R\$ 8.476.518,10
2025	374.466	R\$ 14.282.133,24	35%	R\$ 24.693.785,90	R\$ 10.411.652,66
2026	393.256	R\$ 14.998.783,84	40%	R\$ 27.494.886,50	R\$ 12.496.102,66
Total em 5 anos		R\$ 67.827.832,74		R\$ 108.355.105,99	R\$ 40.527.273,25

Custo do diagnóstico com PT por paciente: R\$ 38,14 (ver Tabela 6, Anexo 2)

Custo do diagnóstico com IGRA por paciente: R\$ 117,58 (ver Tabela 6, Anexo 2)

Tabela 6. Impacto orçamentário incremental da ampliação de uso do IGRA para pacientes candidatos a transplantes de órgãos sólidos.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (PT)	Taxa de difusão para IGRA	Impacto orçamentário com o PT e IGRA	Impacto Orçamentário Incremental com IGRA
2022	9.561	R\$ 364.656,54	15%	R\$ 478.585,42	R\$ 113.928,88
2023	9.811	R\$ 374.191,54	20%	R\$ 530.068,71	R\$ 155.877,17
2024	10.059	R\$ 383.650,26	30%	R\$ 623.376,35	R\$ 239.726,09
2025	10.309	R\$ 393.185,26	35%	R\$ 679.816,70	R\$ 286.631,44
2026	10.558	R\$ 402.682,12	40%	R\$ 738.173,13	R\$ 335.491,01
Total em 5 anos		R\$ 1.918.365,72		R\$ 3.050.020,30	R\$ 1.131.654,58

Custo do diagnóstico com PT por paciente: R\$ 38,14 (ver Tabela 6, Anexo 2)

Custo do diagnóstico com IGRA por paciente: R\$ 117,58 (ver Tabela 6, Anexo 2)

Tabela 7. Impacto orçamentário da incorporação do IGRA para diagnóstico da ILTB em pacientes portadores de DIIM e candidatos a transplantes de órgãos sólidos

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (PT)	Taxa de difusão para IGRA	Impacto orçamentário com o PT e IGRA	Impacto Orçamentário Incremental com IGRA
2022	327.662	R\$ 12.497.028,68	15%	R\$ 16.401.449,07	R\$ 3.904.420,39
2023	346.701	R\$ 13.223.176,14	20%	R\$ 18.731.561,63	R\$ 5.508.385,49
2024	365.737	R\$ 13.949.209,18	30%	R\$ 22.665.453,36	R\$ 8.716.244,18
2025	384.775	R\$ 14.675.318,50	35%	R\$ 25.373.602,60	R\$ 10.698.284,10
2026	403.814	R\$ 15.401.465,96	40%	R\$ 28.233.059,62	R\$ 12.831.593,66
Total em 5 anos		R\$ 69.746.198,46		R\$ 111.405.126,29	R\$ 41.658.927,83

Custo do diagnóstico com PT por paciente: R\$ 38,14 (ver Tabela 6, Anexo 2)

Custo do diagnóstico com IGRA por paciente: R\$ 117,58 (ver Tabela 6, Anexo 2)

Adicionalmente, foi analisado um cenário em que o IGRA alcançaria maior *market share*, atingindo 90% no Ano 5. Neste cenário, o impacto orçamentário incremental total em cinco anos seria de R\$ 100.385.333,11 considerando a

população de portadores de DIIM, R\$ 2.816.767,63 considerando apenas os pacientes candidatos a transplantes de órgãos sólidos e R\$ 103.202.100,74 no caso de incorporação para ambas as populações.

8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O teste IGRA apresenta vantagens comparado à PT quanto a não necessidade de retorno do paciente para a leitura do resultado, assim como, de não permitir o viés do profissional leitor do resultado.

A infraestrutura e o nível de biossegurança dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública são apresentados como pontos positivos de implementação e viabilidade do IGRA, levando em consideração que o teste foi incorporado em 2020 para pessoas vivendo com HIV, crianças em contato com casos de tuberculose ativa e pacientes candidatos a transplante de células-tronco hematopoiéticas. A aquisição do teste é destinada principalmente aos laboratórios da rede e consiste em uma modalidade de compra de forma centralizada no âmbito do Ministério da Saúde.

As exigências de registro sanitário do insumo PPD, que passou ao status de 'medicamento', necessitam ser atendidas pela única empresa que realiza o fornecimento do teste ao país, sendo o teste IGRA uma alternativa viável em caso de desabastecimento dos insumos para a PT.

A principal limitação dos estudos de acurácia diagnóstica dos testes IGRA e PT é a falta de um padrão-ouro diagnóstico, o que representa um problema para a detecção precisa da ILTB. Apesar de não ser influenciado pela vacina BCG, já difundida no país, bem como pelo estado de imunossupressão do paciente, a especificidade genômica do teste IGRA pode sofrer influência da própria TB ativa, o que, para um país endêmico como o Brasil, implica em acurácia e desempenho para prever ativação de TB muito semelhantes entre os testes.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Com o objetivo de identificar avaliações sobre a acurácia dos testes IGRA em comparação ao teste PT para detectar ILTB em pacientes com diagnóstico de DIIM e em pacientes candidatos a transplante de órgão sólidos, foram consultados os sítios eletrônicos de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), bem como de órgãos governamentais ou institutos internacionais que realizam ATS.

A pesquisa, realizada em 30 de abril de 2022, incluiu as seguintes instituições:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e National Institute for Health Research Innovation Observatory (NIHRIO) – Inglaterra;
- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED);
- Health Technology Wales (HTW) - País de Gales;

- National Institute of Health (NIH) - Estados Unidos da América;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Canadá;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Escócia;
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) e Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Austrália;
- National Tuberculosis Advisory Committee (NTAC) Austrália;
- Australian Government Department of Health (AGDH) - Austrália;
- Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) – Alemanha;
- Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA) – Áustria;
- European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA);
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC);
- Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) – Colômbia;
- Instituto de Efectividad Clínica y sanitaria (IECS) – Argentina;
- Scottish Sociedad Espanhola de Enfermedades Infecciosas e Microbiologia Clínica (SEIMC)
- Agency for Care Effectiveness (ACE) – Singapura.

Foram encontrados quatro relatórios de avaliações, manuais ou diretrizes que incluíram o uso dos testes IGRA para detectar ILTB em pacientes imunocomprometidos, elaboradas pelas agências e instituições internacionais: CADTH, ECDC, AGDH e SEIMC.

Os documentos encontrados não apresentaram dados quantitativos referentes ao subgrupo de interesse deste Relatório ou concluíram que as informações obtidas são insuficientes para escolha o uso entre os testes IGRA e PT para os desfechos de interesse. O Quadro 5 apresenta as principais características das avaliações identificadas.

Quadro 5. Avaliação do uso dos testes IGRA para detectar ILTB em Pacientes imunocomprometidos, segundo agências de ATS.

Instituição	Data de publicação / atualização	Tipo de documento	Parecer/Recomendação ^a
CADTH	Dezembro 2020	Resumo de Resposta Rápida com Avaliação Crítica (Revisão das Diretrizes)	<p>- Com base nas evidências resumidas neste relatório, a concordância entre a PT e os testes IGRA parece inconsistente. A revisão sistemática incluída neste relatório sugeriu que a concordância entre os testes foi relativamente alta (85%), porém, os três estudos de acurácia dos testes diagnósticos encontraram concordância ruim entre os dois testes. A inconsistência nos estudos que avaliam o desempenho desses testes diagnósticos também foi verificada nas diretrizes incluídas. Todas as seis diretrizes recomendam a triagem de infecção latente por TB antes de iniciar a terapia biológica. No entanto, raramente houve qualquer orientação clara sugerindo que um teste de triagem deveria ser favorecido em detrimento de outro.</p> <p>- Na maioria dos casos, a triagem com ambos os testes e a realização de triagem repetida, quando apropriado, foi a abordagem recomendada, embora houvesse certos cenários clínicos em que um teste de triagem era preferível a outro (por exemplo, testes IGRAs podem ser preferidos em pacientes com histórico de vacinação BCG).</p> <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2020/RC1316%20TST%20for%20Immunocompromised%20Upgrade%20Final.pdf</p>

VERSÃO

ECDC	Outubro 2018	Revisão de revisões e diretrizes (<i>Technical Report</i>)	<p>- Com base em Revisão Sistemática encomendada para este relatório, os autores concluíram que há pouca evidência de que, com base na eficácia, tanto o TST quanto o teste IGRA devam ser preferidos em relação ao outro ao avaliar o risco de progressão para tuberculose. Não havia dados suficientes para fornecer evidências de que os testes diferiam em utilidade preditiva entre subpopulações ou grupos específicos de alto risco. Não havia dados para informar se a adição de outros proxies para LTBI aos resultados de TST ou IGRA melhoraria a utilidade preditiva.</p> <p>- A estimativa da razão de risco combinada para o TST foi de 2,58 (1,72-3,88, n = 8 estudos; IC 95%) e para IGRA foi de 4,94 (1,79-13,65, n = 8 estudos; IC 95%). A análise de IRR agrupada de estudos que avaliaram tanto o TST quanto o IGRA foi de 2,07 (IC 95% 1,38-3,11, n = 3 estudos) para o TST e 2,40 (IC 95% 1,26-4,60, n = 3 estudos) para IGRA. Em todas as análises, os ICs em torno das estimativas de efeito para o TST e IGRA se sobrepueram e foram imprecisos.</p> <p>https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/October-2018-Review-guidelines-latent-TB-management.pdf</p>
Australian Government Department of Health	2017	Declaração de posição	<p>- O documento concluiu que, infelizmente, as comparações publicadas de IGRAs e TST nessas populações são limitadas e há uma alta taxa de resultados indeterminados de IGRA nos grupos de pacientes imunocomprometidas (por exemplo, pré-transplante de órgãos, pacientes com insuficiência renal terminal em diálise). Há também uma falta de evidência de alto nível da eficácia dos IGRAs nessa população.</p> <p>- Recomendação inalterada: Tanto o TST quanto o IGRA são aceitáveis para testes de ILTB em pacientes imunocomprometidos. IGRA pode ser preferido se houver história de imunização BCG após um ano de idade. Tanto o TT quanto o IGRA podem ser realizados se o risco de ILTB for considerado alto; um diagnóstico de ILTB seria feito por um resultado positivo em qualquer teste.</p> <p>https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdi4104-c#12</p>

VER

SEIMC	Maio 2016	Diretriz	<p>- IGRA em pacientes com doenças inflamatórias crônicas (antes de iniciar terapias biológicas): <u>O painel sugere o uso tanto do TST quanto do IGRA para rastrear a infecção por TB em pacientes com doença inflamatória crônica antes de iniciar a terapia biológica.</u> (Força de recomendação: Fraco. Qualidade: Baixo a muito baixo).</p> <p>- IGRA para pacientes que necessitam de transplante (SOT e TCTH alogênico): <u>O painel sugere o uso tanto do TST quanto de um IGRA para rastrear a infecção por TB em pacientes submetidos a transplante de órgão sólido ou de células-tronco hematopoiéticas alogênicas.</u> (Força de recomendação: Fraco. Qualidade: Muito baixo).</p> <p>https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-guidelines-for-use-interferon-release-S0213005X16000185</p>
-------	-----------	----------	--

Legenda: CADTH= Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;; ECDC =European Centre for Disease Prevention and Control; SEIMC=Sociedad Espanhola de Enfermedades Infecciosas e Microbiologia Clínica.
a: Status atualizado até 30/05/2022.

VERSÃO PREL

10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

De modo a dar subsídio à complementação do Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, seguem informações encontradas acerca da tecnologia “teste de liberação de interferon-gama (IGRA) para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas ou receptores de transplante de órgãos sólidos”.

Em complemento as informações disponibilizadas no Quadro 1 do Relatório de Recomendação da CONITEC, foram realizadas novas buscas no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e novas tecnologias foram encontradas.

Ainda, de maneira a realizar o Monitoramento do Horizonte Tecnológico de testes de liberação de interferon gama (IGRA) para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* foram realizadas pesquisas nos bancos de dados do *Clinical Trials*, *Cortellis*, *Espacenet*, *Patentscope* e *INPI*. Em complemento foram realizadas buscas no site do FDA, a fim de se obter dados dos testes com registros sanitários vigentes.

Para isto, foram utilizadas as seguintes estratégias de buscas:

Descritores: “*Tuberculosis Infection e Interferon-gamma Release Test*”, “*Tuberculosis Infection e Interferon-gamma Release Assays*”, “*Tuberculosis Infection e Quantiferon*”, “*Tuberculosis Infection e QFT*”, “*Tuberculosis Infection e IGRA*”, “*Latente Tuberculosis Infection e Interferon-gamma Release Test*”, “*Latente Tuberculosis Infection e Interferon-gamma Release Assays*”, “*Latente Tuberculosis Infection e Quantiferon*”, “*Tuberculosis Infection e QFT*” e “*Latente Tuberculosis Infection e IGRA*”.

Tipos de Filtros:

- a- Clinical Trials
 - I. Status: Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting e Completed;
 - II. Study Type: Interventional (Clinical Trials);
 - III. Study Phase: Phase 3 e 4
- b- Cortellis (Clinical Trials)
 - I. Phase: Phase 3
- c- Cortellis (Patent)
 - I. Patent Type: Product e Diagnostic, Analysis and Assays

No Quadro 6 são apresentadas as tecnologias encontradas, bem como informações quanto aos seus registros sanitários ANVISA e FDA, conforme pertinentes.

Ressalta-se que dentre os resultados obtidos foram desconsiderados os testes com registros ANVISA superiores a três anos e FDA superiores a cinco anos.

Quadro 6. Dados sobre os testes de IGRA para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* encontrados.

Modelo	Fabricante	ANVISA	Representante legal	FDA	Características
Eco F TB – Feron (IFN-Gamma)	Eco Diagnostic Ltda	80954880155	Eco Diagnostic Ltda.	Produto de produção nacional	Imunoensaio fluorescente de fluxo lateral, por meio de respostas <i>in vitro</i>
Vidas TB-IGRA	Biomerieux SA	10158120735	Biomerieux Brasil Indústria e Comércio de Produtos Laboratoriais Ltda	Sem registro/aprovação FDA	Teste de sangue total para diagnóstico da infecção. Utilização em conjunto com o equipamento Vidas 3
QIArearch QuantiFeron – TB Test	Qiagen GmbH	10322250108	Qiagen Biotecnologia Brasil Ltda	Sem registro/aprovação FDA	Teste rápido para diagnóstico <i>in vitro</i> indireto semiautomático. Utilização com o QIArearch eHub
Família Liaison Quantiferon TB Gold Plus	Diasorin Spa	10339840494	Diasorin Ltda	P180047 26/11/2019	Imunoensaio de quimioluminescência. Utilizado em conjunto com as plataformas Liaison XL ou XS e tubos de coletas de sangue Quantiferon TB Gold Plus

Fonte: Clinical Trials, Cortellis, ANVISA FDA(2022)^{23,31-33}.

Em relação às informações das patentes encontradas durante a busca, informa-se que apenas foram considerados os dados patentários originados nos últimos anos. No Quadro 7 são dispostos os dados patentários acerca das tecnologias de teste de IGRA encontrados.

Quadro 7. Patentes dispositivos IGRA.

Correspondente Internacional	Pedido Brasileiro
------------------------------	-------------------

Documentos de Patente	Título	Requerente	Data do Depósito	Documentos de Patente	Título	Data da publicação	Observações
CN212410161	Whole blood sample collecting container for vitro release test of mycobacterium tuberculosis gamma interferon	Autobio Diagnostics Co Ltd	24/06/2020				
CN105259354	Kit for detecting tuberculosis T cell release gamma-interferon and use method of kit	Xia Jing	13/11/2015 Patente – 10/05/2017				
WO2018068064	Mycobacterium tuberculosis proteins in diagnostic assays and devices for tuberculosis detection and diagnosis	Nguyen Hiep Hoa	22/11/2017	BR112019005732	Proteínas de Mycobacterium Tuberculosis em ensaios e dispositivos de diagnóstico para a detecção e o diagnóstico da Tuberculose	06/08/2019	
WO2018076404	Method for in vitro detection of active tuberculosis	Guangzhou Deaou Medical Diagnosis Co Ltd [Cn]	11/11/2016				Possui depósito brasileiro, contudo devido a sua recente inclusão internacional ainda não possui pedido em fase nacional.

Fonte: Cortellis, Espacenet e Patentscope (2022)^{32,34,35}.

Conforme apresentado no Quadro 7, foram localizados três depósitos de patentes e uma patente concedida. O documento de patente WO2018068064 trata de um depósito patentário internacional que também possui pedido em âmbito nacional (BR112019005732), com data de publicação de 06/08/2019.

Cabe ressaltar que os objetos descritos nos pedidos de patentes internacionais delimitam a atuação de terceiros, ou seja, não podem ser produzidos, em território nacional, até que sejam definidas as situações patentárias dos mesmos.

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A identificação de casos de infecção latente de tuberculose é um cenário desafiador, uma vez que não existe padrão-ouro diagnóstico, sendo assim foi necessário identificar e selecionar desfechos relevantes para o contexto em análise. Foram avaliados dois cenários bastante heterogêneos, incluindo pacientes com doenças crônicas inflamatórias imunomediadas e pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos, tratando-se, portanto, de cenários complexos, com um ponto em comum: pacientes em alto risco para o desenvolvimento da tuberculose ativa.

As evidências incluídas são provenientes de países com realidades diversas quanto ao status vacinal com BCG e taxas endêmicas de TB. Além disso, os estudos apresentaram grande fragilidade metodológica e variabilidade de desfechos de acurácia e nos resultados destes desfechos, como também heterogeneidade dos tipos de teste IGRA avaliados e no ponto de corte de positividade da PT, impossibilitando a meta-análise dos resultados na maioria dos estudos de síntese.

Os estudos não foram capazes de aferir o teste mais acurado ou mesmo a taxa de concordância entre eles, assim como não foram esclarecedores quanto ao teste com maior desempenho estratégico para identificar ILTB e evitar progressão da TB ativa. Contudo, os diferentes tipos de teste IGRA demonstraram resultados semelhantes com a já difundida prova tuberculínica utilizada no território nacional, com certo direcionamento favorável ao IGRA para prever progressão de TB ativa quando se trata de pacientes com DIIM. Desta forma, a incorporação do teste IGRA como uma alternativa de teste diagnóstico da ILTB pode se tornar uma decisão estratégica no que se refere a previsão e a provisão da rede quando na análise de possível desabastecimento do teste diagnóstico já disponível no SUS.

Na perspectiva econômica, os resultados apontam para o IGRA como uma tecnologia com maior custo e maior efetividade, comparado à PT nas duas populações avaliadas, com o RCEI de R\$ 8.340,68 por caso adicional de tuberculose ativa evitado na população de pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas e RCEI de R\$ 48.905,19 por caso adicional de tuberculose ativa evitado entre os pacientes candidatos ao transplante de órgãos sólidos.

O impacto orçamentário incremental total em cinco anos da incorporação do IGRA para diagnóstico da ILTB, nas duas populações analisadas, foi construído considerando uma taxa de difusão em cinco anos de até 40%. Em pacientes portadores de DIIM, o impacto orçamentário incremental foi igual a R\$ 40.527.273,25. Quanto aos pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos, o impacto orçamentário incremental foi igual a R\$ 1.131.654,58. A análise também foi realizada considerando-se a incorporação do IGRA para ambas as populações. Neste cenário, o impacto orçamentário incremental total em cinco anos seria de R\$ 41.658.927,83.

Este resultado confirma a conclusão do Relatório de Recomendação nº 573 de 2020 de que, para pacientes que apresenta DIIM ou candidatos a transplante de órgãos sólidos, os testes apresentaram a mesma eficácia ao prever TB ativa, porém, com custo incremental para o teste IGRA.

A Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas do Ministério da Saúde (CGDR/DCCI/SVS/MS) informa que há a necessidade do controle da TB com detecção e tratamento da ILTB como proposto no Plano Nacional pelo Fim da TB como Problema de Saúde. A área técnica também enfatiza que o IGRA já se encontra incorporado ao SUS para outras populações imunocomprometidas, o que contribui para os aspectos logísticos de implementação do teste quanto a possível ampliação do uso em pacientes com DIIM ou candidatos ao transplante de órgãos sólidos.

11.RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Em sua deliberação, o Plenário considerou de grande relevância as contribuições da CGDR/DCCI/SVS/MS e da médica infectologista convidada pela Secretaria-Executiva da Conitec e ponderou sobre a racionalidade das evidências clínicas e econômicas apresentadas.

A área técnica destacou que o desejo da ampliação de uso do IGRA para a detecção da ILTB em pacientes com DIIM ou candidatos ao transplante de órgãos sólidos fomenta a inovação e aprimora o controle da TB proposta no Plano Nacional pelo Fim da TB como Problema de Saúde. Além disso, enfatizou que a possibilidade de se monitorar a utilização do IGRA por meio do Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) favorece o rastreamento dos pacientes e a vigilância da ILTB no país; que a rede está preparada para a realização do IGRA e com potencial de expansão, uma vez que este teste já se encontra incorporado para outras populações de maior risco de desenvolvimento da TB ativa, e que há desafios quanto a aquisição do PPD para a realização da PT e a capacitação dos profissionais da rede que farão a aplicação do PPD e a leitura da PT.

A especialista reforçou sobre a frequência mais elevada da TB nas populações imunodeprimidas, que também apresentam maior morbidade e mortalidade; a importância de encorajar a investigação e o tratamento da ILTB nestes pacientes pelos profissionais que os acompanham, e a relevância de se empregar todos os esforços para reduzir o impacto da TB nesta população. A médica ressaltou que a inexistência de um teste padrão-ouro para o diagnóstico da ILTB contribui para as incertezas quanto a performance do IGRA, mas enalteceu o controle interno negativo e positivo deste teste na prática clínica, o que não é possível na PT, que pode sofrer interferência da resposta imunológica inadequada do paciente ou das reações cruzadas com micobactérias ambientais ou com a vacina BCG, além das vantagens do IGRA quanto a sua operacionalização.

Os membros do Plenário compreenderam a importância do IGRA no controle epidemiológico da TB, na identificação e no prognóstico dos pacientes com maior risco de desenvolver a TB ativa, principalmente entre aqueles com ILTB, e as vantagens do IGRA em relação a PT, com destaque para as questões organizacionais e logísticas. O Plenário entendeu que demonstrar a superioridade em acurácia diagnóstica do IGRA frente a PT poderia não ser necessário, por não haver padrão-ouro para o diagnóstico da ILTB e por não ser uma proposta de substituição da PT pelo IGRA, uma vez que a PT continuará disponível no SUS, mesmo com uma possível ampliação de uso do IGRA.

Diante do exposto, os membros do Plenário da Conitec presentes na 110ª Reunião Ordinária, realizada no dia 06 de julho de 2022, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável a ampliação de uso do teste de liberação de interferon-gama (IGRA) para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas ou receptores de transplante de órgãos sólidos. Considerou-se a importância do IGRA como alternativa diagnóstica para o controle epidemiológico da tuberculose e para o auxílio na identificação e no prognóstico dos pacientes com maior risco de desenvolver a tuberculose ativa, além das questões organizacionais e logísticas que sugerem a necessidade de mais um teste diagnóstico para ILTB.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil [Internet]. 2º ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 366 p. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico de Tuberculose. 1º ed 2021;44.
3. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2017;17:200.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [citado 4 de maio de 2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336069>
5. Pyo J, Cho SK, Kim D, Sung YK. Systematic review: Agreement between the latent tuberculosis screening tests among patients with rheumatic diseases. Korean J Intern Med. 2018;33:1241–51.
6. 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 [Internet]. 2019;33. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L628429954&from=export>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias : guia de bolso. 8º ed 2010;444.
8. Ruan Q, Zhang S, Ai J, Shao L, Zhang W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon- γ release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2016;35:417–25.
9. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas. NOTA INFORMATIVA Nº 5/2021-CGDR/.DCCI/SVS/MS Dispõe sobre atualização das Recomendações do Tratamento da Infecção Latente pelo Mycobacterium tuberculosis com a disponibilização da rifapentina. 2021.
10. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, Coordenação-Geral de Tecnologias em Saúde, Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação nº 573 - Teste de liberação interferon-gamma (Interferon gamma release assay - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos [Internet]. , Bloco G Edifício Sede, 8º andar. Brasília DF: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201113_Relatorio_de_Recomendacao_573_IGRA.pdf
11. Comissão Nacional de incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Liberação interferon-gama (interferon gamma release assay - IGRA) para tuberculose - Conitec [Internet]. Conitec; 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2020/CP_CONITEC_47_2020_Tec_Liberao.pdf
12. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria nº 50. Torna pública a decisão de incorporar o teste de liberação de interferon-gama (interferon gamma release assay - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pessoas vivendo com HIV, crianças em contato com casos de tuberculose

- ativa e pacientes candidatos a transplante de células-tronco. [Internet]. Diário Oficial da União nº 217; 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2020/20201113_Portaria_SCTIE_50.pdf
13. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [citado 4 de maio de 2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/346387>
 14. Dye C, Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Prospects for Tuberculosis Elimination. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:271–86.
 15. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública: estratégias para 2021-2025. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
 16. Letang E, Ellis J, Naidoo K, Casas EC, Sánchez P, Hassan-Moosa R, et al. Tuberculosis-HIV Co-Infection: Progress and Challenges After Two Decades of Global Antiretroviral Treatment Roll-Out. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:446–54.
 17. Doblás A, Alcaide F, Benito N, Gurguí M, Torre-Cisneros J. Tuberculosis in solid organ transplant patients. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012;30:34–9.
 18. Evangelatos G, Koulouri V, Iliopoulos A, Fragoulis GE. Tuberculosis and targeted synthetic or biologic DMARDs, beyond tumor necrosis factor inhibitors. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal*. 2020;12:1759720X2093011.
 19. Godfrey MS, Friedman LN. Tuberculosis and Biologic Therapies. *Clinics in Chest Medicine*. 2019;40:721–39.
 20. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde.; 2014.
 21. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum*. 2009;61:300–4.
 22. Davidson A, Gunay A, Colmegna I, Lacaille D, Loewen H, Meltzer M, et al. Safety of Low Dose Methotrexate (MTX) and Tuberculosis (TB) [abstract]. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2020; Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-of-low-dose-methotrexate-mtx-and-tuberculosis-tb/>
 23. Agência Nacional de Vigilância em Saúde ANVISA. Consulta a produtos para saúde [Internet]. 2022 fev. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/q/?nomeTecnico=mycobacterium>
 24. QuantiFERON®-TB GOLD Plus (QFT® Plus) [Internet]. Alemanha: QIAGEN GMBH; 2015 [citado 15 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351662450201591/?nomeTecnico=MYCOBACTERIUM>
 25. T-SPOT® TB. [Internet]. Reino Unido: Oxford Immunotec Limited; 2015 [citado 15 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351382911201822/?nomeTecnico=MYCOBACTERIUM>
 26. 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*. 2019;47:353–61.
 27. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, Seedat F, Gurung T, et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20:1–678.

28. Zhou G, Luo Q, Luo S, Teng Z, Ji Z, Yang J, et al. Interferon- γ release assays or tuberculin skin test for detection and management of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1457–69.
29. 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: A Prospective Cohort Study. *Transplantation Direct*. 2015;1:1–5.
30. Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2020;368. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L631187474&from=export>
31. Clinical Trials. Database. [Internet]. 2022 [citado 21 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov>
32. Clarivate analytics. CORTELLIS. [Internet]. 2022 [citado 21 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.cortellis.com>
33. FDA Food & Drug Administration. Medical Devices. [Internet]. 2022 [citado 22 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices>
34. Espacenet. Patent Search. [Internet]. 2022 [citado 21 de julho de 2022]. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com>
35. Patentscope. Wipo IP Portal. [Internet]. 2022 [citado 22 de julho de 2022]. Disponível em: <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>

Parecer Técnico Científico

Teste de Liberação de Interferon-gama (IGRA) para diagnóstico da Infecção Latente por Mycobacterium tuberculosis (ILTb) em indivíduos portadores de doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM) ou receptores de transplante de órgãos sólidos

Julho de 2022

1. APRESENTAÇÃO

Este Parecer Técnico-Científico (PTC), demandado pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (NATS/INTO), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a acurácia diagnóstica do Teste de Liberação de Interferon-gama (*Interferon Gamma Release Assay* - IGRA) para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) em pacientes candidatos ou em uso de terapia imunossupressora de doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM) e em pacientes candidatos a receber órgãos sólidos via transplante.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

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

VERSÃO PRELIMINAR

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: O teste de liberação de interferon-gama (IGRA), quando comparado à prova tuberculínica, é acurado para detecção de ILTB e capaz de prever ativação da tuberculose em pacientes com doença inflamatória imunomediada (DIIM) ou receptores de órgão sólidos candidatos ou em uso de terapia imunossupressora?

População-alvo: Pacientes com diagnóstico de doença inflamatória imunomediada no período pré-tratamento e monitoramento pós-tratamento com os imunossupressores e pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos no período pré-transplante.

Tecnologia: Teste de Liberação de Interferon-gama (Interferon Gamma Release Assay - IGRA) T-SPOT® TB e QFT® Plus.

Comparador: Prova tuberculínica - PT (reação de *Mantoux*).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foi realizada busca em 01 de fevereiro de 2022 nas plataformas Medline (PUBMED), EMBASE e Cochrane Library. Foram identificadas 4119 referências, sendo excluídas 852 duplicatas. Na seleção por títulos e resumos participaram quatro pares de revisores. Foi critério de inclusão: a comparação da capacidade do teste IGRA e PT em identificar ILTB e prever o desenvolvimento de TB ativa nos pacientes candidatos ou em terapia imunossupressora por DIIM ou por transplante de órgãos sólidos (rim, fígado, pâncreas, coração e pulmão). Não foi identificado texto completo de 11 artigos, sendo incluídas para leitura de texto completo 183 referências. Para esta segunda etapa de seleção, acrescentou-se aos critérios de inclusão o desenho de estudo do tipo revisão sistemática, com ou sem meta-análise, excluindo assim 163 estudos primários. Outros 14 artigos foram excluídos por divergências com os elementos da PICO. Foram incluídas no parecer seis revisões sistemáticas de coortes prospectivas e retrospectivas. As revisões sistemáticas incluídas foram submetidas à avaliação de qualidade metodológica por meio da ferramenta AMSTAR 2. Apenas um estudo atingiu alta qualidade metodológica. Quatro revisões apresentaram falhas metodológicas importantes, sendo classificadas com qualidade criticamente baixa. Assim, a interpretação dos resultados deve ser realizada com cautela.

Síntese das evidências: Na análise das cinco revisões sistemáticas incluídas neste PTC, quatro trouxeram resultados da população de transplantados de órgãos sólidos e quatro trouxeram resultados da população de pacientes com DIIM, nas quais se observou os desfechos: **1) Acurácia na identificação de tuberculose latente e 2) Progressão da ILTB para tuberculose ativa.** A média de seguimento entre as revisões variou de nove meses a quatro anos, para ambas as populações. Quanto às evidências científicas, observou-se que, na avaliação da **acurácia dos testes em população candidata ao transplante de órgãos sólidos** a estimativa de uma meta-análise quanto a **sensibilidade** tanto do IGRA GIT (0,58) quanto do IGRA T-SPOT (0,55) foi maior quando comparados a estimativa da sensibilidade da PT ≥ 5 mm (0,46). Na sumarização de uma revisão sistemática sem meta-análise o teste IGRA GIT apresentou resultados de sensibilidade em dois estudos de 0 e 0,73 e a PT ≥ 10 mm apresentou variabilidade da sensibilidade em três estudos de 0 a 0,87, alcançando maior valor que o IGRA GIT. O IGRA T-SPOT teve a sensibilidade de 0,53 estimada em apenas um estudo nesta sumarização, sendo maior quando comparada a sensibilidade da PT ≥ 5 mm de 0,36. Quanto a **especificidade**, na meta-análise os testes IGRA GIT (0,89) e IGRA T-SPOT (0,92) também demonstraram maiores especificidades quando comparados à PT ≥ 5 mm (0,86). Na revisão sistemática sem meta-análise a especificidade do IGRA GIT em dois estudos foi de 0,60 e 0,79 e do teste PT ≥ 10 mm foi de 0,84 e 0,90. Um estudo nesta revisão apresentou valor de especificidade da PT ≥ 5 mm de 0,84. Os **valores preditivos positivos (VPP)** dos testes foram estimados na meta-análise e ambos os testes IGRA GIT (VPP =0,72) e IGRA T-SPOT (VPP=0,60) apresentaram valores maiores quando comparados à PT ≥ 5 mm (VPP=0,46). Em um estudo primário identificado em outra revisão sistemática os testes IGRA GIT e PT ≥ 5 mm apresentaram VPP de 4,5 e 4,4, respectivamente. Na meta-análise, os **valores preditivos negativos (VPN)** dos testes IGRA T-SPOT e PT ≥ 5 mm apresentaram valores muito próximos, 0,90 e 0,89, respectivamente. O VPN de 0,80 do teste IGRA

GIT se apresentou menor que os demais testes. No estudo primário identificado na s revisão não houve diferença entre os testes IGRA GIT e PT ≥ 5 mm quanto ao VPN que foi de 1,00. Na avaliação da **acurácia dos testes em população com doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM)** em revisão sistemática a **sensibilidade** do teste IGRA GIT apresentou variabilidade com resultados de 0,11 a 0,50, em seis estudos; o IGRA T-SPOT apresentou variabilidade da sensibilidade de 0,25 a 0,48 em quatro estudos; a PT ≥ 5 mm foi o teste que alcançou maior valor de sensibilidade, com variabilidade de resultados entre sete estudos de 0,22 a 0,63; a PT ≥ 10 mm apresentou ampla variabilidade da estimativa de sensibilidade entre dois estudos de 0,07 e 0,55. A revisão sistemática também apresentou a variabilidade nos resultados de **especificidade** dos testes IGRA GIT de 0,57 a 1,00 entre seis estudos; IGRA T-SPOT de 0,57 a 0,94 entre quatro estudos; IGRA GOLD teve a especificidade estimada de 0,94, em um estudo; tanto a PT ≥ 5 mm de 0,60 a 0,92 entre sete estudo, quanto a PT ≥ 10 mm de 0,77 a 0,93 entre 3 estudos demonstraram especificidade com valores e variabilidades semelhantes aos dos diferentes tipos de IGRA. Em outra revisão sistemática foi apresentada a variabilidade dos **valores preditivos positivos e negativos** estimados nos estudos primários: o teste IGRA GIT apresentou VPP em dois estudos de 0 e 0,125; IGRA T-SPOT com VPP em dois estudos de 0 e 0,026; PT ≥ 5 mm com VPP entre quatro estudos de 0 a 0,080 e PT ≥ 10 mm com variabilidade do VPP entre três estudos apenas nos intervalos de confiança 0 (IC 95%: 0 a 0,308) a 0 (IC 95%: 0 a 0,708). Não houve diferença quanto aos valores de VPN entre os estudos incluídos: IGRA GIT com VPN de 0,968 a 0,981 entre dois estudos; IGRA T-SPOT com VPN de 0,972 a 0,991 entre dois estudos; PT ≥ 5 mm com VPN de 0,956 a 0,982 entre quatro estudos e PT ≥ 10 mm com VPN de 0,981 a 0,995 entre três estudos. Para o desfecho de **progressão da ILTB para TB ativa**, na população de **pacientes candidatos a transplantes** uma revisão sistemática com 941 resultados positivos os testes IGRA T-SPOT e PT ≥ 5 mm apresentaram resultados semelhantes com cerca de 3% de progressão dos resultados positivos para TB ativa. IGRA GIT apresentou percentual de progressão de 0,47% e com o IGRA GOLD não houve progressão. Em coortes de 21 e 28 pacientes a PT ≥ 10 mm e a PT ≥ 15 mm apresentaram percentual de progressão de 23,8% e 7,1% dos testes positivos, respectivamente. Em um estudo primário identificado em outra revisão sistemática os resultados dos testes IGRA GIT e PT (≥ 5 mm) foram semelhantes com 4,5% e 4,3% de progressão para TB ativa nos testes positivos para ILTB, respectivamente. Para **população com DIIM**, em revisão sistemática com 545 testes positivos o teste IGRA GIT e PT ≥ 5 mm apresentaram maiores percentuais de progressão para a TB com 4,25% e 2,89, respectivamente. IGRA T-SPOT e PT ≥ 10 mm não resultaram em progressão da TB ativa neste estudo. Em outra revisão sistemática IGRA GIT e PT ≥ 5 mm também apresentaram maiores percentuais de progressão para a TB, com 13,2% e 3,93% dos pacientes com resultados positivos evoluindo para TB ativa. IGRA T-SPOT e PT ≥ 10 mm apresentaram desempenhos semelhantes também neste estudo com 2,65% e 2,21% dos pacientes testados positivos evoluindo para TB ativa. Em uma terceira revisão sistemática, a síntese da progressão da TB ativa nos testes positivos foi sumarizada com os dados dos resultados de três tipos de teste IGRA (GIT, GOLD e T-SPOT) e comparada com os resultados da PT ≥ 5 mm e PT ≥ 10 mm apresentando desempenhos semelhantes sem evolução para TB ativa, enquanto 0,9% dos pacientes negativos no grupo IGRA e 0,3% do grupo PT ≥ 5 mm evoluíram para TB. Nesta revisão, a PT ≥ 10 mm apresentou percentual de 3,33% dos pacientes positivos para ILTB progredindo para TB. Quanto aos testes negativos na PT ≥ 10 mm, 1% também evoluíram para TB. Em revisão sistemática com acompanhamento de 70 pacientes DIIM testados positivos para ILTB com IGRA GIT e PT ≥ 10 mm, não houve progressão para TB ativa.

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre acurácia do Teste IGRA para detecção de ILTB em pacientes candidatos ou em uso de terapia imunossupressora para doenças DIIM ou profilática para transplantados de órgãos sólidos.

4.2 Motivações para a elaboração do parecer técnico-científico

Com o aumento das doenças autoimunes e neoplásicas, o uso de medicamentos imunossupressores está cada vez mais frequente. Apesar de essa classe de medicamento poder melhorar o prognóstico e a qualidade de vida das pessoas, também podem levar ao aumento no risco de determinadas infecções. Assim, devido ao alto risco de adoecimento por TB após o início dessas terapias, tal fato faz com que o rastreamento da ILTB seja recomendado antes do início de terapia com qualquer medicamento imunossupressor, em intervalos anuais, conforme consta nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas disponíveis.¹⁻³

A ampliação do uso do teste IGRA para detecção de ILTB em pacientes com risco para ativação da tuberculose por serem imunossuprimidos por terapia medicamentosa e profilática permite o diagnóstico e o uso do tratamento precoce para impedir reativação da TB para a forma transmissível da doença, sendo estratégico para reduzir e controlar a carga global da tuberculose. Desde que os testes *in vivo* foram considerados medicamentos, e não mais insumos, a PT se encontra com as questões sanitárias pendentes de atualização e sem previsão para adequação do seu único fornecedor, o que acarreta constante risco para manutenção do abastecimento da rede.

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Quadro 8. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])

População	Pacientes com diagnóstico de doença inflamatória imunomediada (pré e pós-tratamento com os imunossupressores); Pacientes candidatos a transplante de órgão sólidos (pré-transplante)
Intervenção (teste índice)	Teste de Liberação de Interferon-gama (Interferon Gamma Release Assay - IGRA) T-SPOT® TB e QFT® Plus
Comparador (teste referência)	Prova tuberculínica - PT (reação de Mantoux)
Desfechos (outcomes)	- Desfechos primários de acurácia: permite detecção de infecção latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (ILTB); sensibilidade, especificidade, Verdadeiro Positivo, Verdadeiro Negativo, Falso Positivo, Falso Negativo. - Desfechos secundários: previsão da ativação da tuberculose nos pacientes com infecção latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (ILTB); maior adesão dos pacientes e melhor implementação em relação ao comparador.

Tipo de estudo

Revisão sistemática de estudos de acurácia diagnóstica; estudos de acurácia diagnóstica; ensaios clínicos randomizados e não randomizados; estudos observacionais com comparador e estudos de vida real.

Pergunta: O teste de liberação de interferon-gama (IGRA), quando comparado à prova tuberculínica (PT), é acurado para detecção de ILTB e capaz de prever ativação da tuberculose em pacientes com doença inflamatória imunomediada (DIIM) ou receptores de órgão sólidos, candidatos ou em uso de terapia imunossupressora?

5.1 População

Pacientes com diagnóstico DIIM no período pré-tratamento com os imunossupressores e no monitoramento anual pós-tratamento;

Pacientes candidatos aos transplantes de órgãos sólidos no período pré-transplante.

5.2 Intervenção

Teste de liberação de interferon-gama (IGRA) T-SPOT® TB e QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT® Plus)

5.3 Comparador

Prova tuberculínica - PT (reação de Mantoux)

5.4 Desfechos

Maior relevância: previsão da ativação da tuberculose nos pacientes com infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB).

5.5 Tipos de estudo

Revisão sistemática de estudos de acurácia diagnóstica; estudos de acurácia diagnóstica; ensaios clínicos randomizados e não randomizados; estudos observacionais com comparador e estudos de vida real.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada busca em 01 de fevereiro de 2022. Foram utilizados termos controlados DeCs/MeSh nas seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE e Cochrane Library. Optou-se por estratégias apenas com intervenção e comparador para obter busca ampla de estudos que tenham comparado as tecnologias, independentemente do desenho. O Quadro 2 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 9. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	#1 interferon gamma release tests [MeSH Terms] OR interferon gamma release tests OR interferon-gamma release assays OR IGRA OR T-SPOT OR QuantiFERON OR QFT #2 Tuberculin Test [MeSH Terms] OR Tuberculin Test OR TST OR Mantoux test OR Mantoux skin test OR PT #3 #1 AND #2	2057
EMBASE	#1 Interferon gamma release assay (exp) #2 tuberculin test (exp) #3 #1 AND #2	2046
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Interferon-gamma Release Tests] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Tuberculin Test] explode all trees #3 #1 AND #2	16
Total		4119

6.2 Seleção de estudos

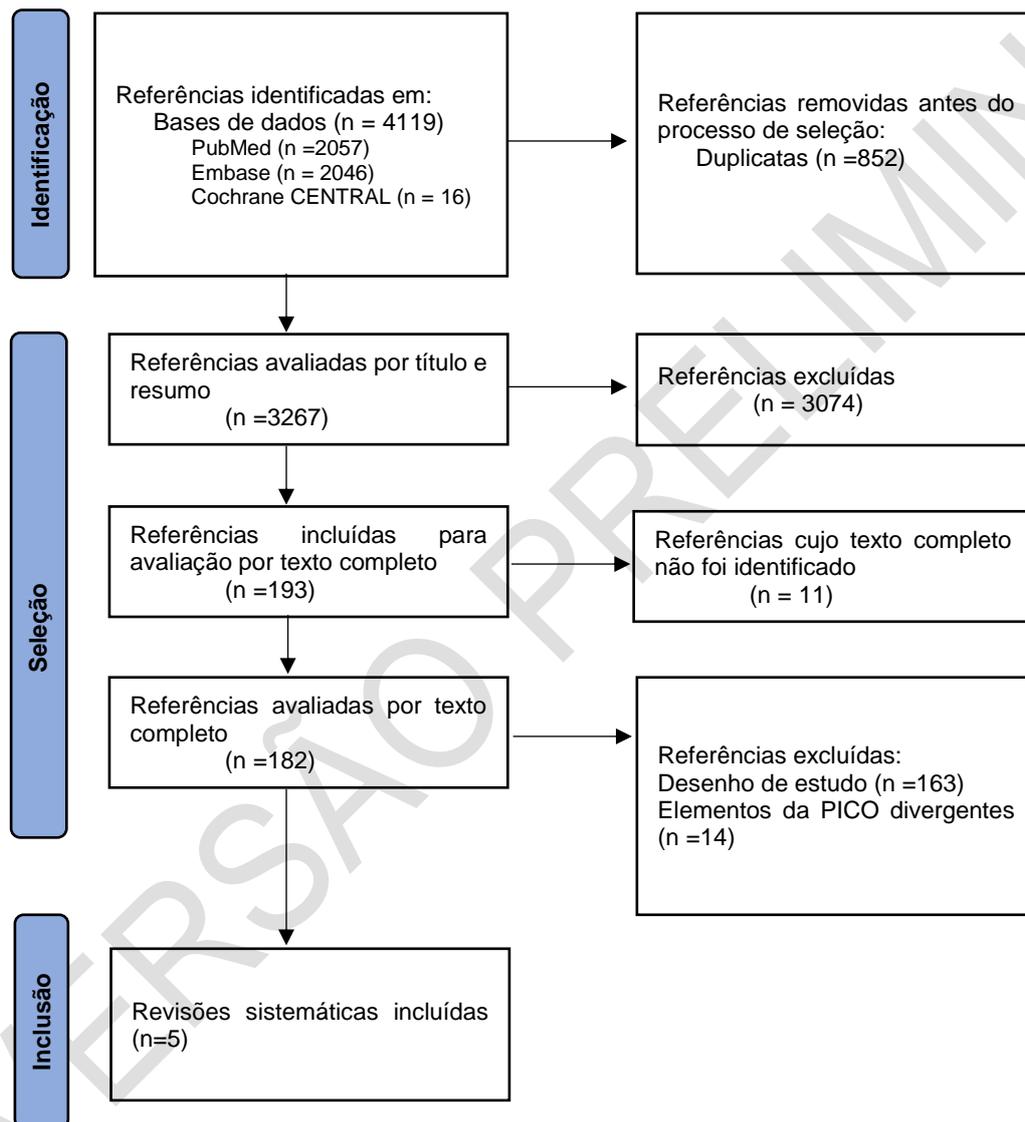
Critérios de inclusão:

Estudos que comparem a capacidade do teste IGRA em relação à PT em identificar ILTB e prever o desenvolvimento de TB ativa em pacientes candidatos ou em terapia imunossupressora por DIIM (artrite psoriásica, artrite reumatoide e idiopática juvenil, doença de Crohn, espondilite anquilosante, lúpus eritematoso sistêmico, psoríase e retocolite ulcerativa) ou pacientes candidatos ao transplante de órgãos sólidos (rim, fígado, pâncreas, coração e pulmão).

Critérios de exclusão:

Estudos realizados em animais ou células isoladas; publicações que tenham avaliado apenas a concordância de resultado entre os testes como desfecho, uma vez que não há padrão ouro, além dos artigos de opinião ou revisões narrativas. A Figura 1 apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos.



Foi realizada busca em 01 de fevereiro de 2022 nas plataformas Medline (PUBMED), EMBASE e Cochrane Library. Foram identificadas 4119 referências, sendo excluídas 852 duplicatas. Na seleção por títulos e resumos, participaram

quatro pares de revisores que consideraram estudos que compararam a capacidade do teste IGRA em relação à PT em identificar ILTB e prever o desenvolvimento de TB ativa nos pacientes candidatos ou em terapia imunossupressora por DIIM ou nos pacientes candidato a transplante de órgãos sólidos (rim, fígado, pâncreas, coração e pulmão). Foram excluídos 3074 estudos, segundo os critérios de exclusão: realizados em animais ou células isoladas; os que tenham avaliado apenas a concordância entre os testes como desfecho, uma vez que não há padrão ouro, além dos artigos de opinião ou revisões narrativas. Não foram identificados texto completo de 11 artigos. Foram incluídas para leitura de texto completo 182 referências. Para esta segunda etapa de seleção, acrescentou-se aos critérios de inclusão o desenho de estudo do tipo de revisão sistemática, com ou sem meta-análise. Assim, foram excluídos por desenho de estudo 163 estudos primários e, por ter divergências com os elementos da PICO, outros 14 artigos foram excluídos. Por fim, cinco revisões sistemáticas de coortes prospectivas e retrospectivas foram incluídas.

6.3 Caracterizações dos estudos selecionados

Abaixo, no Quadro 3, são apresentados e caracterizados os estudos selecionados para a análise conduzida neste Relatório. As estimativas de desempenho dos testes foram informadas com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e, quando disponíveis, foram informadas as estimativas agrupadas, com medidas sumarizadas de acurácia a partir dos tamanhos de amostra dos estudos.

Quadro 10. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada e seus principais resultados.

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/Tempo de seguimento	Intervenção e Comparador (n=testes)	Desfechos	Principais resultados
Campbell et al, 2020 ⁴ RS de Coortes prospectivas e retrospectiva e ECR Canadá	Pacientes transplantados e pacientes Imunossuprimidos (DIIM) Acompanhamento: transplantados (18,3 a 60 meses) Imunossuprimidos (12 a 46,7 meses)	Transplantados 14 estudos IGRA Gold - 1 coorte IGRA GIT - 4 coortes IGRA T-SPOT - 3 coortes PT ≥ 5 mm* - 5 coortes PT ≥ 10 mm - 1 coorte PT ≥ 15 mm - 1 coorte Não foram relatados o quantitativo de testes Imunossuprimidos 15 estudos (DIIM): IGRA GIT- 4 coortes IGRA T-SPOT - 3 coortes PT ≥ 5 mm - 8 coortes PT ≥ 10 mm - 2 coortes Não foram relatados o quantitativo de testes	Progressão para TB ativa	Transplantados: IGRA Gold - 17 pacientes positivos, não houve evolução para TB ativa. IGRA GIT - 214 pacientes positivos, 1 (0,46%) evoluiu para TB ativa. IGRA T-SPOT - 236 pacientes positivos, 7 (2,9%) evoluíram para TB ativa**. PT ≥ 5 mm* - 425 pacientes positivos, 12 (2,8%) evoluíram para TB ativa. PT ≥ 10 mm - 21 pacientes positivos, 5 (23,8%) evoluíram para TB ativa. PT ≥ 15 mm - 28 pacientes positivos, 2 (7%) evoluíram para TB ativa. Imunossuprimidos: IGRA GIT - 141 pacientes positivos, 6 (4,2%) evoluíram para TB ativa. IGRA T-SPOT - 86 pacientes positivos, não houve evolução para TB ativa. PT ≥ 5 mm - 242 pacientes positivos, 7 (2,9%) evoluíram para TB ativa. PT ≥ 10 mm - 76 pacientes positivos, não houve evolução para TB ativa.

<p>Zhou et al, 2020⁵</p> <p>RS de coortes retrospectivas e prospectiva</p>	<p>Pacientes transplantados (fígado) e pacientes Imunossuprimidos (DIIM)</p> <p>Acompanhamento: transplantados (anos) Imunossuprimidos (2 a 4 anos)</p>	<p>Transplantados:</p> <p>IGRA GIT - 1 estudo (n=50 transplantes de fígado)</p> <p>PT ≥ 5 mm - 1 estudo (n=50 transplantes de fígado)</p> <p>Imunossuprimidos (DIIM):</p> <p>IGRA GIT - 2 estudos (n=656)</p> <p>IGRA T-SPOT -2 estudos (n=686)</p> <p>PT ≥ 5 mm - 4 estudos (n=1342)</p> <p>PT ≥ 10 mm - 3 estudos (n=1100)</p>	<p>Progressão para TB ativa</p> <p>Valor preditivo positivo</p> <p>Valor preditivo negativo</p>	<p>Progressão para TB nos transplantados:</p> <p>IGRA GIT - 50 pacientes testados, 22 foram positivos e apenas 1 (4,5%) evoluiu para TB ativa.</p> <p>IGRA GIT Negativo: dos 26 testes negativos, não houve evolução para TB ativa (0/26 testes)</p> <p>IGRA GIT Indeterminado 2/50 testes (4%)</p> <p>PT ≥ 5 mm* - 50 pacientes testados, 23 foram positivos e 1 (4,3%) evoluiu para TB ativa</p> <p>PT ≥ 5 mm- Negativo: dos 27 testes negativos, não houve evolução para TB ativa (0/27 testes)</p> <p>VPP:</p> <p>IGRA GIT – VPP (IC 95%) = 4,5 (0,8-21,8)</p> <p>PT ≥ 5 mm – VPP (IC 95%) = 4,4(0,8-21,0)</p> <p>VPN:</p> <p>IGRA GIT – VPN (IC 95%) = 100 (87,1-100)</p> <p>PT ≥ 5 mm- VPN (IC 95%) = 100(87,5-100)</p> <p>Progressão para TB nos Imunossuprimidos:</p> <p>IGRA GIT - 656 pacientes testados, 113 foram positivos e 15 (13,2%) evoluíram para TB ativa.</p> <p>IGRA T-SPOT - 686 pacientes testados, 376 foram positivos e 10 (2,65%) evoluíram para TB ativa.</p> <p>PT ≥ 5 mm - 1342 pacientes testados, 483 foram positivos e 19 (3,93%) evoluíram para TB ativa</p> <p>PT ≥ 10 mm - 1100 pacientes testados, 271 foram positivos e 6 (2,21%) evoluíram para TB ativa.</p> <p>VPP:</p> <p>IGRA GIT - VPP variou entre os estudos de 0 (IC 95%: 0 a 0,410) a 0,125 (IC 95%: 0,003 a 0,527)</p> <p>IGRA T-SPOT- VPP variou entre os estudos de 0 (IC 95%: 0 a 0,232) a 0,026 (IC 95%: 0,005 a 0,075)</p> <p>PT ≥ 5 mm - VPP variou entre os estudos de 0 (IC 95%: 0 a 0,232) a 0,080 (IC 95%: 0,010 a 0,260)</p> <p>PT ≥ 10 mm - VPP =0 (IC 95%: 0 a 0,308) a 0 (IC 95%: 0 a 0,708)</p> <p>VPN:</p> <p>IGRA GIT - VPN variou entre os estudos de 0,968 (IC 95%: 0,932 a 0,988) a 0,981 (IC 95%: 0,959 a 0,993)</p> <p>IGRA T-SPOT- VPN variou entre os estudos de 0,972 (IC 95%: 0,902 a 0,997) a 0,991 (IC 95%: 0,967 a 0,999)</p> <p>PT ≥ 5 mm - VPN variou entre os estudos de 0,956 (IC 95%: 0,911 a 0,982) a 0,982 (IC 95%: 0,949 a 0,996)</p> <p>PT ≥ 10 mm - VPN variou entre os estudos de 0,981 (IC 95%: 0,958 a 0,993) a 0,995 (IC 95%: 0,975 a 1,000)</p>
<p>Nasiri et al, 2019⁶</p>	<p>Pacientes candidatos a transplantes (rim ou fígado)</p>	<p>Transplantados:</p> <p>IGRA GIT - 7 estudos (n=1766)</p>	<p>Sensibilidade e especificidade</p>	<p>Sensibilidade:</p> <p>IGRA GIT: 0,58 (IC 95%: 0,41 - 0,73)</p> <p>IGRA T-SPOT: 0,55 (IC 95%: 0,40 - 0,70)</p> <p>PT: 0,46 (IC 95%: 0,38 - 0,54)</p>

RS de coortes prospectivas com meta-análise	Acompanhamento: média de 15 meses	IGRA T-SPOT- 4 estudos (n=604) PT ≥5 mm - 6 estudos (n=1138)		Especificidade: IGRA GIT: 0,89 (IC 95%: 0,77 - 0,95) IGRA T-SPOT: 0,92 (IC 95%: 0,40 - 0,70) PT ≥5 mm: 0,86 (IC 95%: 0,75 - 0,93)
Irã			Valor preditivo positivo e Valor preditivo negativo	VPP: VPP GIT: 0,72 (IC 95%: 0,68 - 0,76) VPP T-SPOT: 0,60 (95% IC 0,74 - 0,72) VPP PT: 0,46 (95%IC 0,40 - 0,52) VPN: VPN GIT: 0,80 (IC 95%: 0,78 - 0,82) VPN T-SPOT: 0,90 (IC 95%: 0,86 - 0,92) VPN PT: 0,89 (IC 95%: 0,87-0,89)
Auguste et al, 2017 ⁷ RS de Coortes prospectivas e retrospectiva Reino Unido	Pacientes Imunossuprimidos Acompanhamento de 0,8 a 4 anos	Imunossuprimidos: IGRA (QFT-GIT/Gold e T-SPOT) 2 estudos (n=624) PT ≥5 mm (n=282) e PT ≥10 mm (n=239)	Progressão para TB ativa	Progressão para TB: IGRA (GIT/Gold e T-SPOT) - 110 positivos, não houve evolução para TB ativa. 514 testes negativos, 5 (0,9%) evoluíram para TB ativa. PT ≥5 mm - 12 positivos, não houve evolução para TB ativa. Dos 270 testes negativos, 1 (0,3%) evoluiu para TB ativa. PT ≥10 mm - 60 positivos, 2 (3,33%) evoluíram para TB ativa. Dos 179 testes negativos, 2 (1%) evoluíram para TB ativa.
Auguste et al, 2016 ⁸ RS de ECR e estudos de coorte retrospectivos ou prospectivos, estudos transversais ou caso-controle. Reino Unido	Pacientes transplantados (rim, fígado e pulmão) e pacientes Imunossuprimidos (DIIM) 9 a 24 meses	Transplantados: IGRA GIT- 2 estudos (n=290) IGRA T-SPOT - 1 estudo (n=184) PT ≥5 mm - 1 estudos (n=209) PT ≥10 mm - 3 estudos (n=499) Imunossuprimidos (DIIM): IGRA Gold - 1 estudo (n=685) IGRA GIT- 6 estudos (n=691) IGRA T-SPOT - 4 estudos (n=1526) PT ≥5 mm - 7 estudos (n=2690) PT ≥10 mm - 3 estudos (n=200)	Sensibilidade e especificidade Progressão para TB ativa	Sensibilidade dos testes nos transplantados: IGRA GIT - variabilidade da sensibilidade entre 2 estudos foi de 0 (0 - 0,52) a 0,73 (0,45 - 0,92). IGRA T-SPOT - um estudo estimou sensibilidade de 0,53 (0,29 - 0,76). PT ≥5 mm - sensibilidade de 1 estudo foi de 0,36 (0,17 - 0,59). PT ≥10 mm - variabilidade da sensibilidade entre 3 estudos foi de 0 (0 - 0,52) a 0,87 (0,6 - 0,98). Especificidade dos testes nos transplantados: IGRA GIT - variabilidade da especificidade entre 2 estudos foi de 0,60 (0,5 - 0,69) a 0,79 (0,71 - 0,85) PT ≥5 mm - um estudo (n=210) estimou a especificidade de 0,84 (0,79 - 0,88). PT ≥10 mm - variabilidade da especificidade entre 2 estudos (n=290) foi de 0,84 (0,77 - 0,89) a 0,90 (0,83 - 0,95) Sensibilidade dos testes nos Imunossuprimidos (DIIM): IGRA Gold - um estudo estimou sensibilidade de 0,17 (0,008 - 0,29). IGRA GIT - variabilidade da sensibilidade entre 6 estudos foi de 0,11 (0,01 - 0,91) a 0,50 (0,16 a 0,84). IGRA T-SPOT - variabilidade da sensibilidade entre 4 estudos foi de 0,25 (0,09 - 0,49) a 0,48 (0,33 - 0,63). PT ≥5 mm - variabilidade da sensibilidade entre 7 estudos foi de 0,22 (0,13 - 0,33) a 0,63 (0,48 a 0,77).

PT ≥ 10 mm - variabilidade da sensibilidade entre 2 estudos (n=93) foi de 0,07 (0 - 0,34) a 0,55 (0,32 - 0,76).

Especificidade dos testes nos imunossuprimidos (DIIM):

IGRA Gold - um estudo estimou a especificidade de 0,94 (0,91 - 0,95).

IGRA GIT - variabilidade da especificidade entre 6 estudos foi de 0,57 (0,39 - 0,74) a 1,00 (0,81 - 1,00).

IGRA T-SPOT - variabilidade da especificidade entre 4 estudos foi de 0,57 (0,39 - 0,74) a 0,94 (0,92 - 0,96).

PT ≥ 5 mm - variabilidade da especificidade entre 7 estudos foi de 0,60 (0,42 - 0,76) a 0,92 (0,86 - 0,96)

PT ≥ 10 mm - variabilidade da especificidade entre 3 estudos foi de 0,77 (0,66 - 0,86) a 0,93 (0,77 - 0,99).

Progressão para TB nos imunossuprimidos:

IGRA GIT (1 estudo) - nenhum caso de TB ativa no acompanhamento (0/70 pacientes).

PT ≥ 10 mm (1 estudo) - nenhum caso de TB ativa no acompanhamento (0/70 pacientes).

Legenda: ECR=Ensaio Clínico Randomizado; TB= tuberculose; DIIM =doença inflamatória imunomediada; VPP=Valor preditivo positivo; VPN=Valor preditivo negativo; IC=Intervalo de Confiança; QFT=QuantIFERON-TB; GIT=Gold in tube; T -SPOT= *T cells Enzyme-linked immunospot*.

*Acrescentado um estudo que avaliou PT<10mm.

**Acrescentado um estudo que avaliou pacientes com IGRA T-SPOT e PT<10mm positivos.

Entre as cinco revisões sistemáticas (RS) incluídas, quatro trouxeram resultados da população de transplantados de órgãos sólidos e quatro trouxeram resultados da população de pacientes com DIIM. A média de seguimento entre as revisões variou entre nove meses e quatro anos, para ambas as populações.

Como os resultados dos desfechos foram variáveis entre os estudos, para avaliação do desempenho dos testes as características relevantes de cada estudo foram descritas individualmente para que possa ser observado as heterogeneidades entre os estudos quanto aos métodos, populações, intervenções, comparadores, países de origem e fatores relevantes para análise dos resultados como status vacinal da população e taxa endêmica da TB.

Assim, não foi realizada meta-análise dos resultados provenientes de sumarizações tão heterogêneas pois os resultados não permitiriam uma interpretação útil para responder a dúvida clínica quanto ao teste mais acurado ou custo-efetivo.

Campbell, 2020⁴

Revisão sistemática de 122 estudos nos quais 25 trataram da população de interesse com transplantados e imunossuprimidos. O objetivo foi determinar a taxa anual de desenvolvimento de tuberculose após resultado positivo de PT ou IGRA (Gold, GIT e T-SPOT), ou ambos, entre populações não tratadas e com características que possam aumentar o risco de tuberculose (populações em risco). Não foi informado o quantitativo da população testada. Fizeram parte da revisão estudos de coorte retrospectivos ou prospectivos e um ensaio clínico randomizado (ECR) que incluíram pelo menos dez participantes não tratados e que testaram positivo para os testes diagnósticos, seguidos por pelo menos 12 meses. Os estudos que avaliaram a população transplantada foram provenientes da Índia, Turquia, Espanha, Arábia Saudita, Estados Unidos, Coreia do Sul e Alemanha. Não foram relatados detalhes quanto aos órgãos sólidos transplantados. Os estudos que avaliaram a população imunossuprimida foram provenientes da Coreia do Sul, Espanha, China, Suíça, Brasil e Israel. A média de idade entre os pacientes transplantados variou de 42,3 a 59 anos e entre os imunossuprimidos variou de 33 a 55,7 anos. A conduta quanto aos resultados indeterminados para a maioria dos estudos incluídos nas RS foi de assumir como negativo. Outros estudos excluíram resultados indeterminados da análise.

O desfecho de acurácia não foi avaliado nesta revisão sistemática. Para o desfecho de progressão da ILTB para TB ativa, entre os testes de resultados positivos nos pacientes candidatos a transplantes, a PT com ponto de corte para positividade ≥ 10 mm e ≥ 15 mm (PT ≥ 10 mm; PT ≥ 15 mm) foram os de melhor desempenho ou predição tendo progredido para TB ativa 23,8% e 7,1% dos testes positivos, consecutivamente. O IGRA T-SPOT e a PT ≥ 5 mm tiveram resultados semelhantes com cerca de 3% de progressão dos resultados positivos para TB ativa. O IGRA GIT e o IGRA Gold foram os testes com menor desempenho para este desfecho com 0,47% ou nenhuma progressão dos testes positivos para TB ativa.

Quanto aos pacientes com DIIM, o teste IGRA GIT e a PT ≥ 5 mm foram os que apresentaram maior desempenho em prever progressão de TB com 4,25% e 2,89% dos pacientes com resultados positivos de cada teste, respectivamente. Tanto os testes positivos do IGRA T-SPOT quanto a PT ≥ 10 mm não resultaram em progressão da TB ativa.

Zhou, 2020⁵

Composta por 40 estudos, esta revisão sistemática desenvolvida Na China apresentou 11 estudos com a população de interesse, porém, seis destes estudos foram avaliados na revisão de Campbell et al, 2020. Assim, para não duplicar dados, foram considerados cinco estudos inéditos para o Relatório. O objetivo da revisão foi entender se o IGRA e o teste tuberculínico podem prever a progressão da ILTB para tuberculose ativa e se uma estratégia de teste duplo é necessária. Apenas um estudo, Muñoz et al⁹, conduzido na Espanha (baixa carga endêmica), contemplou a população de interesse de transplantados, incluindo candidatos a transplantes de fígado e comparando o teste QFT-GIT com PT > 5 mm, relatando um seguimento de 3,5 anos. Na subpopulação de candidatos a transplante hepático, o status vacinal com BCG foi de 30%, a idade média foi de 57,5 (51-64) anos e 84% de indivíduos eram do sexo masculino. Neste subgrupo, 22 dos 50 pacientes transplantados apresentaram teste QFT-GIT positivo enquanto 26 destes pacientes apresentaram QFT-GIT negativo, dois testes apresentaram resultado indeterminado. A PT foi positivo em 23 dos 50 testes e negativo em 27 dos

50 testes. Somente um indivíduo progrediu para TB ativa, o qual possuía QFT-GIT e PT positivos no início do estudo. A população de imunossuprimidos (DIIM) foram observados por estudos provenientes da China e da Coréia do Sul (carga endêmica de moderada a alta). A população de imunossuprimidos foi avaliada por quatro estudos, nos quais as DIIM prevalentes foram (artrite reumatoide, doença de Crohn, espondilite anquilosante e colite ulcerativa). A idade dos pacientes imunossuprimidos variou entre os estudos de 39 a 59 anos, com 53% e 55% de pacientes do sexo masculino em relação ao feminino, testados pelo IGRA GIT e T-SPOT, respectivamente. Na população de imunossuprimidos, o status de vacinação para TB variou de 70% a 98%. Foram excluídos da análise dos estudos os pacientes com resultados indeterminados nos testes diagnósticos (IGRA), sendo dois de pacientes no grupo dos candidatos a transplante e 54 de pacientes imunossuprimidos. A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada com a ferramenta Newcastle Ottawa modificada, tendo o autor encontrado a variabilidade de moderada a alta.

Para os pacientes com DIIM, o teste IGRA GIT demonstrou melhor desempenho percentual na previsão da ativação da TB, alcançando 13,2 % dos pacientes positivos. A PT (≥ 5 mm) apresentou o segundo melhor desempenho com a progressão para TB ativa, no qual 3,9% dos pacientes positivos ativaram a TB. O IGRA T-SPOT e a PT (≥ 10 mm) apresentaram resultados semelhante para progressão da TB, com 2,6% e 2,21% dos pacientes positivos. Quanto ao desfecho de acurácia e valores preditivos positivos e negativos, tanto o IGRA GIT, Gold e T-SPOT quanto a PT (≥ 5 mm) foram semelhantes, com variabilidade entre os estudos como pôde ser visto no Quadro 3.

Nasiri, 2019⁶

Esta revisão sistemática com metanálise dos resultados de coortes prospectivas teve como objetivo avaliar a acurácia dos testes PT e IGRA (GIT e T-SPOT) para o diagnóstico de ILTB em pacientes candidatos a transplante. Dos 16 estudos incluídos, dois foram com pacientes elegíveis ao transplante de células tronco e três não foram comparativos entre os testes. Assim, 11 estudos foram de interesse para este Relatório. Os países de origem dos estudos foram Korea, Canadá, Irã, Egito, USA, Alemanha, Espanha, Arábia Saudita, China e Itália. Na ausência de um padrão ouro para diagnosticar a ILTB, foram selecionados indivíduos com alto risco de TB como parâmetro da estimativa da sensibilidade e indivíduos saudáveis de baixo risco como parâmetro da estimativa da especificidade. 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. A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada com *Quality assessment tool for diagnostic accuracy studies* QUADAS.

Não foi estimado o desfecho de progressão da ILTB para a TB ativa nesta revisão. Para o desfecho de acurácia, foram estimados os valores de sensibilidade e especificidade, assim como, valor preditivo positivo e negativo (VPP e VPN) de cada teste. Não foi relatado o corte de leitura de resultado do teste de PT utilizado. No Quadro 3, foi possível observar

que os testes IGRA GIT, T-SPOT e PT apresentaram valores muito próximos de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN. A PT apresenta uma diferença discreta, apresentando menor valor de sensibilidade e VPP, respectivamente.

Auguste, 2017⁷

Revisão sistemática de 17 coortes prospectivas e retrospectivas, porém, apenas dois estudos são da população de interesse deste Relatório, cerca de 624 participantes. Desenvolvida no Reino Unido, porém, os estudos que avaliaram a população-alvo de imunossuprimidos são provenientes da Coreia do Sul. Os objetivos da revisão foram identificar, avaliar e sintetizar as evidências comparando o desempenho de ambos os tipos de IGRA e prova tuberculínica na identificação de ILTB por meio da previsão de progressão para TB ativa separadamente para crianças, pessoas imunocomprometidas e aqueles que recentemente vieram de países com alta carga de TB. Todos os estudos incluídos nesta revisão são provenientes de países com alta incidência de TB. Ao todo, 624 pacientes foram testados com QFT-GIT/Gold e T-SPOT, enquanto 521 foram submetidos à prova tuberculínica (≥ 5 mm ou ≥ 10 mm). Apenas um estudo relatou o estado vacinal para BCG de 69% dos pacientes. Não foi relatado como foram tratados os resultados inconclusivos ou indeterminados do IGRA. A avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão foi feita utilizando a ferramenta 'Quality in Prognosis Studies (QUIPS) tool' e ambos os estudos de interesse deste Relatório foram classificados globalmente como com baixo risco de viés.

Os testes IGRA positivos não evoluíram para TB ativa, assim como a PT ≥ 5 mm. Porém, com a PT ≥ 10 mm, dos 60 testes positivos, dois evoluíram para TB ativa. Quanto aos resultados negativos que evoluíram para TB ativa (falso-negativo), nos testes IGRA tal fato ocorreu em cerca de 1%. O resultado foi semelhante com a PT ≥ 10 mm, com 1,1% de evolução para TB ativa entre os pacientes com resultados negativos. Melhor desempenho para a PT ≥ 5 mm no qual a evolução para TB ativa foi de 0,37% nos testes com resultados negativos.

Auguste, 2016⁸

Revisão sistemática desenvolvida no Reino Unido que incluiu 54 estudos nos quais 16 eram da população de interesse (cerca de 5500 com DIIM e 1600 transplantados), entre os estudos estão ensaios controlados randomizados e estudos de coorte retrospectivos ou prospectivos, além dos transversais ou caso-controle. Teve como objetivo investigar a eficácia clínica e o custo-efetividade dos testes diagnósticos IGRA (QFT-GIT e T-SPOT TB) e prova tuberculínica, utilizados em triagem da ILTB para apoiar o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) no desenvolvimento de diretrizes para três grupos populacionais: crianças, pessoas imunocomprometidas e aqueles que chegaram recentemente ao Reino Unido proveniente de país com alta incidência. Nos estudos incluídos na revisão foram representados países de baixa incidência de TB como: Espanha, França, Estados Unidos, Alemanha, Reino Unido, Suécia e Grécia. Apenas a Coreia do Sul representou um país com alta incidência. O status de vacinação para TB da população dos estudos variou entre 78% e 92%. Também foram comparados os resultados das estratégias de utilização dos testes IGRA e PT de forma separada ou

em duas etapas com ambos os testes complementando o resultado diagnóstico. Os desfechos avaliados foram associações entre resultados de testes e construtos de validade para ILTB além da progressão para TB ativa. Dos quatro estudos que trataram da população de pacientes transplantados, três observaram resultados indeterminados para o IGRA. Dois destes estudos excluíram estes pacientes na análise dos dados. Entre as sete DIIM presentes na população dos estudos, a artrite idiopática e juvenil foi a mais prevalente, avaliada em seis estudos. A avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão foi feita utilizando a ferramenta *'Quality in Prognosis Studies (QUIPS) tool'* que leva em consideração o desenho do estudo; viés de seleção de participantes; perda de seguimento; viés de medição; análise estatística; relato seletivo e, por fim, o viés de confundimento. Dos 15 estudos de interesse deste relatório, um teve uma avaliação global como de alto risco de viés; três foram classificados como moderado e 11 como de baixo risco de viés.

No desfecho de acurácia para pacientes transplantados, o teste IGRA GIT, T-SPOT e PT ≥ 5 mm apresentaram sensibilidade e especificidade pequena, porém, de valores bastante semelhante entre ambos. Um desempenho um pouco melhor se observou na PT ≥ 10 mm.

Na população imunossuprimida, o IGRA Gold, T-SPOT e a PT ≥ 5 mm também apresentam semelhante resultado na sensibilidade. A maior variabilidade entre os estudos do resultado de sensibilidade do IGRA GIT confere um desempenho menor quanto a sensibilidade para este teste, assim como a PT ≥ 10 mm. Quanto a especificidade, os IGRA T SPOT e GIT apresentam resultados semelhantes a PT ≥ 5 mm e ≥ 5 mm, inclusive na amplitude da variabilidade. Destaca-se o IGRA Gold com maior especificidade nesta população.

O desfecho de progressão para TB ativa foi avaliado em um estudo da revisão com IGRA GIT e PT ≥ 10 mm, os quais não apresentaram evolução nos 70 pacientes submetidos.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

7.1 Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas

As revisões sistemáticas que compõem o conjunto de evidências deste Relatório foram submetidas à avaliação da qualidade metodológica, uma vez que assim como os estudos primários, estão sujeitas a uma ampla gama de vieses. Nessa perspectiva, foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*)¹⁰, uma atualização da ferramenta AMSTAR que contempla avaliação metodológica de revisões sistemáticas de estudos randomizados e não randomizados, composta por 16 questões distribuídas em sete domínios, a saber: registro de protocolo; adequação de pesquisa bibliográfica; justificativa para exclusão de estudos individuais; risco de viés dos estudos individuais; adequação dos métodos meta-analíticos; consideração do risco de viés ao interpretar os resultados

da revisão e avaliação da presença e provável impacto do viés de publicação. A confiança nos resultados da avaliação global da revisão pode ser: alta, moderada, baixa e criticamente baixa.

Dentre as cinco revisões sistemáticas incluídas no parecer apenas uma obteve alta qualidade metodológica, o estudo Auguste et al ⁸. O item Q7 ‘fornecimento de listas completas dos estudos excluídos com justificativa após leitura na íntegra’ não foi cumprido na maioria dos estudos, assim como a ‘avaliação do risco de viés’, Q9, foi inadequada na maioria dos estudos. As revisões avaliadas apresentaram falhas metodológicas importantes, e, portanto, a interpretação dos resultados deve ser realizada com cautela. O quadro abaixo apresenta os resultados da avaliação de cada revisão.

VERSÃO PRELIMINAR

Quadro 11. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas por meio da ferramenta AMSTAR

Itens do Checklist do AMSTAR-2 ¹⁰																	
Autor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Resultado
Campbell 2020	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	P/S	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	C/B
Zhou 2020	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	C/B
Nasiri 2019	Sim	Não	Sim	P/S	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	C/B
Auguste 2017	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	P/S	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	B
Auguste 2016	Sim	Sim	Sim	P/S	Sim	Alta											

Legenda: N= não; P/S= parcialmente sim; S= sim; C/B= Criticamente Baixa e B= Baixa.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Acurácia na identificação da ILTB:

Para os candidatos a transplantes, o desfecho foi avaliado por meio da estimativa de sensibilidade e especificidade em duas revisões, e por meio das estimativas dos valores preditivos positivos e negativos em três revisões.

- Sensibilidade

A sensibilidade de um teste é a probabilidade condicional de um resultado positivo dada a presença da doença^{11,12}. Na síntese de Nasiri et al⁶, a estimativa da meta-análise dos estudos incluídos quanto a sensibilidade tanto do IGRA GIT (0,58) quanto do IGRA T-SPOT (0,55) foi maior quando comparada a estimativa da sensibilidade da PT ≥ 5 mm (0,46).

Na revisão de Auguste et al⁸ não houve sumarização dos resultados, mas foram apresentados os valores e as variabilidades da sensibilidade dos testes entre os estudos incluídos. O teste IGRA GIT apresentou sensibilidade em dois estudos de 0 e 0,73. A PT ≥ 10 mm apresentou variabilidade da sensibilidade em três estudos de 0 a 0,87, alcançando maior valor que o IGRA GIT. O IGRA T-SPOT teve a sensibilidade estimada em um estudo (0,53) sendo maior que o resultado de sensibilidade da PT ≥ 5 mm (0,36).

- Especificidade

A especificidade de um teste é a probabilidade condicional de um resultado negativo dada a ausência da doença^{11,12}. Na estimativa sumarizada dos estudos incluídos na meta-análise de Nasiri et al⁶ quanto a especificidade dos testes IGRA GIT (0,89) e IGRA T-SPOT (0,92) também demonstraram maiores especificidades quando comparados a PT ≥ 5 mm (0,86).

A revisão de Auguste et al⁸ apresentou a variabilidade no resultado da especificidade do IGRA GIT em dois estudos (0,60 e 0,79). O teste PT ≥ 10 mm apresentou como resultado da especificidade em dois estudos de 0,84 e 0,90. Um estudo nesta revisão apresentou valor de especificidade da PT ≥ 5 mm como sendo de 0,84.

- Valores preditivos positivos

A probabilidade da doença em um paciente com resultado positivo no teste diagnóstico é definida como seu valor preditivo positivo^{11,12}. Na meta-análise de Nasiri et al⁶, o IGRA GIT apresentou VPP de 0,72, sendo maior que o VPP de 0,60 do IGRA T-SPOT. Ambos os testes IGRA apresentaram VPP maiores quando comparados ao VPP de 0,46 da PT ≥ 5 mm.

Na revisão de Zhou et al⁵, foi considerado apenas um estudo primário com a população de transplantados e somente um paciente evoluiu com TB ativa, testando positivo tanto com IGRA GIT quanto com PT ≥ 5 mm. O resultado do VPP do IGRA GIT foi de 4,5, semelhante ao VPP da PT ≥ 5 mm de 4,4.

Valores preditivos negativos

A probabilidade de a doença não estar presente em um paciente com resultado negativo no teste diagnóstico é definida como seu valor preditivo negativo.^{11,12}

Na meta-análise de Nasiri et al⁶, o VPN dos testes IGRA T-SPOT e PT ≥ 5 mm apresentaram valores muito próximos, 0,90 e 0,89, respectivamente. O VPN de 0,80 do teste IGRA GIT se apresentou menor que os demais testes.

Tanto com IGRA GIT quanto com PT ≥ 5 mm o VPN foi de 1,00 no estudo primário incluído na síntese de Zhou et al⁵ para pacientes transplantados.

Para os pacientes portadores de DIIM, a acurácia diagnóstica foi avaliada por meio da estimativa de sensibilidade e especificidade em uma revisão e por meio das estimativas dos valores preditivos positivos e negativos em outra revisão.

- Sensibilidade

Na revisão de Auguste et al⁸, o teste IGRA GOLD teve a sensibilidade estimada em um estudo como sendo de 0,17. O teste IGRA GIT apresentou variabilidade nos valores de sensibilidade em seis estudos com amplitude de 0,11 a 0,50. Avaliado em quatro estudos, o IGRA T-SPOT apresentou variabilidade no resultado estimado de sensibilidade de 0,25 a 0,48. A PT ≥ 5 mm foi o teste que alcançou maior valor de sensibilidade dentro da variabilidade de resultados entre sete estudos de 0,22 a 0,63. Por fim, a PT ≥ 10 mm apresentou resultados de sensibilidade maior que os dos testes IGRA, porém, dentro da maior amplitude de resultados em apenas dois estudos, 0,07 e 0,55.

- Especificidade

A revisão de Auguste et al⁸ também apresentou os resultados das estimativas de especificidade dos testes para a ILTB trazidas pelos estudos, entre os quais um apresentou como sendo de 0,94 a especificidade do IGRA GOLD. O teste IGRA GIT apresentou variabilidade de resultados em seis estudos de 0,57 a 1,00 enquanto o IGRA T-SPOT, em quatro estudos, apresentou resultados de especificidade de 0,57 a 0,94. Diante destas variações, tanto a PT ≥ 5 mm quanto a PT ≥ 10 mm demonstraram valores semelhantes aos dos IGRA com resultados variando de 0,60 a 0,92, em sete estudos, e de 0,77 a 0,93, em três estudos, respectivamente.

- Valores preditivos positivos

No estudo de Zhou et al⁵, foi estimado os valores preditivos positivos e negativos dos testes em cada estudo incluído na síntese de resultados, sendo demonstrados os valores e a variabilidade das estimativas entre estes estudos. O teste IGRA GIT apresentou a maior variabilidade de resultados de VPP em dois estudos de 0 e 0,125. O IGRA T-SPOT

apresentou estimativas de VPP em dois estudos de 0 e 0,026; PT \geq 5 mm com estimativas de VPP variando de 0 a 0,080 em quatro estudos e PT \geq 10 mm com estimativas iguais de VPP entre três estudos, com variabilidade apenas nos intervalos de confiança 0 (IC 95%: 0 a 0,308) a 0 (IC 95%: 0 a 0,708).

- Valores preditivos negativos

Nos estudos incluídos na síntese de Zhou et al ⁵ não houve diferença quanto aos valores de VPN. IGRA GIT apresentou resultados de VPN em dois estudos de 0,968 e 0,981; com o IGRA T-SPOT o VPN em dois estudos foi de 0,972 e 0,991; com PT \geq 5 mm o VPN variou entre quatro estudos de 0,956 a 0,982 e com PT \geq 10 mm o VPN variou entre três estudos de 0,981 a 0,995.

Progressão da ILTB para tuberculose ativa:

Nos pacientes candidatos a transplantes, a síntese da revisão sistemática de Campbell et al ⁴descreveu resultados em 941 testes positivos:

Os testes IGRA T-SPOT e PT \geq 5mm apresentaram resultados semelhantes com cerca de 3% dos pacientes com resultados positivos para ILTB progredindo para TB ativa ⁴.

IGRA GIT foi o teste com menor resultado percentual para este desfecho com 0,47% e com IGRA Gold não houve progressão dos testes positivos para TB ativa ⁴.

Avaliados por coortes com 21 e 28 pacientes, na revisão sistemática de Campbell et al ⁴ a PT \geq 10mm e a PT \geq 15 mm apresentaram o maior percentual de progressão para TB ativa, tendo progredido 23,8% e 7,1% dos pacientes com testes positivos, respectivamente.

É importante mencionar que o autor apresentou apenas os resultados de progressão em pacientes com testes positivos. Não foram relatadas as estimativas de progressão nos pacientes com testes negativos nem mesmo o número total de testes realizados ⁴.

No único estudo da revisão de Zhou et al. ⁵ que avaliou pacientes candidatos a transplante (fígado), os resultados dos testes IGRA GIT e PT \geq 5 mm foram semelhantes com 4,5% e 4,3% de progressão da TB nos testes positivos, respectivamente ⁹.

Para os pacientes portadores de DIIM, a revisão de Campbell et al ⁴descreveu resultados de 545 testes positivos.

IGRA GIT e PT \geq 5mm foram os que apresentaram maior percentual de progressão de TB com 4,25% e 2,89% dos pacientes com resultados positivos de cada teste, respectivamente ⁴.

IGRA T-SPOT e PT ≥ 10 mm não resultaram em progressão da TB ativa neste estudo⁴.

Na síntese de Zhou et al⁵ o IGRA GIT apresentou o melhor desempenho nos pacientes testados, com 13,2% dos resultados positivos evoluindo para TB ativa. Nesta revisão, a PT ≥ 5 mm apresentou o segundo melhor desempenho em prever progressão de TB ativa com 3,93% dos pacientes testados positivos.

IGRA T-SPOT e PT ≥ 10 mm apresentaram desempenho semelhante também neste estudo com 2,65% e 2,21% dos pacientes testados positivos evoluindo para TB ativa⁵.

Na revisão de Auguste et al⁷, a síntese da progressão da TB ativa nos testes positivos foi sumarizada com os dados dos resultados de três tipos de teste IGRA (GIT, GOLD e T-SPOT) e comparada com os resultados da progressão dos pacientes submetidos aos testes PT ≥ 5 mm e PT ≥ 10 mm.

IGRA (GIT/Gold e T-SPOT) e PT ≥ 5 mm apresentaram desempenhos semelhantes nos quais os pacientes positivos não evoluíram para TB ativa, enquanto 0,9% dos pacientes negativos no grupo IGRA e 0,3% do grupo PT ≥ 5 mm evoluíram para TB⁷.

PT ≥ 10 mm apresentou melhor resultado quanto a previsão de TB ativa com 3,33% dos pacientes positivos para ILTB progredindo para TB. Quanto aos testes negativos, 1% também evoluíram para TB⁷.

Em estudo publicado anteriormente pelo autor, no acompanhamento de 70 pacientes testados positivos para ILTB com IGRA GIT e PT ≥ 10 mm, não houve progressão para TB ativa⁸.

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

9.1 Certeza Geral das evidências (GRADE)

Foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para avaliar a qualidade geral da evidência e a confiança nos resultados do desfecho de progressão da ILTB para TB ativa, tanto na população de pacientes transplantados quanto nos pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas, apresentado pelas revisões sistemáticas incluídas no Relatório (Quadro 8).

Quadro 12. Avaliação da confiança da evidência por meio da ferramenta GRADE

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito	
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	IGRA	prova tuberculínica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)

Progressão da ILTB para TB ativa na população de pacientes transplantados

2 Revisões	estudo observacional	grave ^a	muito grave ^b	grave ^c	muito grave ^d	nenhum	Os resultados apresentados pelos estudos não puderam ser sumarizados em metanálise devido à elevada heterogeneidade. Além disso não foram considerados os resultados indeterminados do IGRA e nem todos os estudos apresentaram dados sobre a progressão da TB nos pacientes com resultados negativos. As informações disponíveis nos permitem inferir com grande incerteza que de 589 pacientes submetidos ao teste IGRA (T-SPOT, QFT-GIT/GOLD) cujo resultado foi positivo para ILTB, 11 (0,018%) pacientes evoluíram para tuberculose ativa; e dentre 497 participantes submetidos à PT (5, 10 e 15 mm) , cujo resultado foi positivo para ILTB e 21 (0,042%) pacientes evoluíram para quadro de tuberculose ativa.			
------------	----------------------	--------------------	--------------------------	--------------------	--------------------------	--------	--	--	--	--

Progressão da ILTB para TB ativa na população de pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas

4 Revisões	estudo observacional	grave ^a	muito grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	Os resultados apresentados pelos estudos não puderam ser sumarizados em metanálise devido à elevada heterogeneidade. Além disso não foram considerados os resultados indeterminados do IGRA e nem todos os estudos apresentaram dados sobre a progressão da TB nos pacientes com resultados negativos. As informações disponíveis nos permitem inferir com grande incerteza que de 896 pacientes submetidos ao teste IGRA (T-SPOT, QFT-GIT/GOLD) cujo resultado foi positivo para ILTB, 31 (0,034%) pacientes evoluíram para tuberculose ativa; e dentre 1355 participantes submetidos à PT (5, 10 e 15 mm) , cujo resultado foi positivo para ILTB e 35 (0,025%) pacientes evoluíram para quadro de tuberculose ativa.			
------------	----------------------	--------------------	--------------------------	--------------------	--------------------	--------	---	--	--	--

Explicações

- Viés de confundimento, viés relacionado à seleção dos participantes
- Os estudos envolveram populações de regiões endêmicas e não endêmicas, incluindo pacientes vacinados e não vacinados e foram avaliados diferentes tipos de IGRA. Variabilidade de doenças denominadas como DIIM.
- Inclui populações de pacientes divergentes da população brasileira, além disso em alguns estudos não houve comparação direta entre IGRA e PT.
- Em alguns estudos não houve informação do quantitativo da população testada.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A identificação de casos de ILTB é um cenário desafiador, uma vez que não existe padrão ouro diagnóstico, sendo assim, foi necessário identificar e selecionar desfechos relevantes para o contexto em análise. Foram analisados dois cenários bastante heterogêneos, incluindo pacientes com DIIM e pacientes candidatos à transplante de órgãos sólidos, tratando-se, portanto, de cenários complexos, com um ponto em comum: pacientes em alto risco para o desenvolvimento da tuberculose ativa.

As evidências incluídas provenientes de países com realidades diversas quanto ao *status* vacinal com BCG e taxas endêmicas de TB apresentaram grande fragilidade, além de variabilidade dos desfechos para acurácia (sensibilidade e especificidade; valores preditivos positivos e negativos) e entre os resultados destes desfechos, heterogeneidade dos tipos de teste IGRA e no ponto de corte de positividade da PT, impossibilitando a sumarização dos resultados na maioria dos estudos síntese. Dentre as revisões sistemáticas incluídas neste Relatório, apenas uma obteve alta qualidade metodológica segundo critérios do AMSTAR 2. A avaliação do risco de viés foi inadequada na maioria dos estudos presentes nas revisões.

Quanto aos desfechos de acurácia de cada teste na identificação da ILTB (sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos), observou-se que, na maioria dos estudos que avaliaram o desempenho dos testes em população candidata ao transplante de órgãos sólidos, os testes IGRA (GIT e T-SPOT) demonstraram sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo um pouco superior quando comparado ao teste PT \geq 5mm. No entanto, o resultado do valor preditivo negativo entre IGRA (GIT) e PT 5mm não apresentou diferença entre os testes nos estudos em que foram avaliados.

Para a população com DIIM, a maioria dos estudos que avaliou o desempenho de acurácia dos testes IGRA (GIT e T-SPOT) demonstrou sensibilidade um pouco inferior à dos testes PT \geq 5mm e PT \geq 10mm. Porém, quanto a especificidade, os estudos apresentaram resultados de estimativas e de variabilidade muito semelhantes entre todos os testes. Nesta população, o teste IGRA GIT apresentou a maior variabilidade no que se refere a valores preditivos positivos entre os estudos. Os demais testes apresentaram valores e variabilidade de valores preditivos positivos semelhantes.

Diante da variabilidade de resultados e na ausência de um padrão-ouro, os estudos não foram capazes de aferir o teste mais acurado ou mesmo a taxa de concordância entre eles. Contudo, entre as duas populações, o desfecho de acurácia parece estar mais favorável ao IGRA quando se trata de candidatos a transplantes.

Quanto ao desfecho de progressão da ILTB para TB ativa, na população de pacientes candidatos a transplantes, os valores percentuais de progressão naqueles com resultados positivos com o IGRA GIT ou com PT \geq 5 mm foram semelhantes em dois estudos primários presentes nas revisões. Na síntese de resultados de estudos de coortes, os testes IGRA T-SPOT e PT \geq 5mm também apresentaram resultados semelhantes. Em outro estudo, pacientes com resultados

positivos com o teste IGRA GIT alcançaram o menor valor percentual na progressão para TB ativa comparado com outros testes. Avaliados em pequenas coortes de pacientes, aqueles com resultados positivos com o teste IGRA GOLD não progrediram para TB ativa, enquanto os positivos com $PT \geq 10\text{mm}$ e $PT \geq 15\text{ mm}$ apresentaram os maiores percentuais em progressão de TB ativa.

Para população com DIIM, o teste IGRA GIT foi o que apresentou maior desempenho em prever progressão de TB com o maior percentual de progressão dos resultados positivos. A $PT \geq 5\text{mm}$ foi o teste com segundo maior desempenho para esta população. IGRA T-SPOT e $PT \geq 10\text{ mm}$ apresentaram desempenho semelhante em dois estudos, tanto no percentual de progressão para TB ativa quanto na não progressão.

Com a variabilidade de resultados e considerando as limitações dos estudos, bem como os fatores que interferem no desempenho dos testes, como a difusão da vacina BCG e a taxa endêmica da TB, os estudos não foram esclarecedores quanto ao teste com maior desempenho estratégico para identificar ILTB e evitar progressão da TB ativa em ambas as populações. Contudo, os diferentes tipos de teste IGRA demonstraram resultados semelhantes com a já difundida prova tuberculínica utilizada no território nacional, com certo direcionamento favorável ao IGRA para prever progressão de TB ativa quando se trata de pacientes com DIIM.

Desta forma, a incorporação do teste IGRA como uma alternativa de teste diagnóstico da ILTB pode se tornar uma decisão estratégica no que se refere a previsão e provisão da rede quando na análise de possível desabastecimento do teste diagnóstico já disponível no SUS.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico de Tuberculose. 1º ed 2021;44.
2. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis,STD, and TB Prevention, Division of Tuberculosis Elimination. Latent Tuberculosis infection: Guide for primary health. Atlanta , Georgia US; 2020. Report No.: 22–0468.
3. Davidson A, Gunay A, Colmegna I, Lacaille D, Loewen H, Meltzer M, et al. Safety of Low Dose Methotrexate (MTX) and Tuberculosis (TB) [abstract]. Arthritis Rheumatol [Internet]. 2020; Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-of-low-dose-methotrexate-mtx-and-tuberculosis-tb/>
4. Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: Systematic review and meta-analysis. BMJ [Internet]. 2020;368. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L631187474&from=export>
5. Zhou G, Luo Q, Luo S, Teng Z, Ji Z, Yang J, et al. Interferon-γ release assays or tuberculin skin test for detection and management of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2020;20:1457–69.
6. 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. 2019;47:353–61.
7. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2017;17:200.
8. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, Seedat F, Gurung T, et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2016;20:1–678.
9. 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: A Prospective Cohort Study. Transplantation Direct. 2015;1:1–5.
10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;j4008.
11. Bonita R, Beaglehole, Robert R, Kjellström, Tord. Basic epidemiology. 2nd. ed. Geneva: World Health Organization; 2006. 213 p.
12. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais. 5º ed. Artmed; 2014. 296 p.

Análise de Custo-Efetividade

Teste de Liberação de Interferon-gama (IGRA) para diagnóstico da Infecção Latente por Mycobacterium tuberculosis (ILTB) em indivíduos portadores de doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM) ou receptores de transplante de órgãos sólidos

Julho de 2022

1. APRESENTAÇÃO

Esta avaliação econômica, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (NATS/INTO), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de realizar uma análise de custo-efetividade da ampliação de uso do Teste de Liberação de Interferon-gama (*Interferon Gamma Release Assay - IGRA*) para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) em pacientes candidatos ou em uso de terapia imunossupressora devido às doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM) e em pacientes candidatos ao transplantes de órgãos sólidos na perspectiva do SUS.

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada análise de custo-efetividade da ampliação de uso do Teste de Liberação de Interferon-gama (IGRA) para diagnóstico da Infecção Latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) em indivíduos portadores de doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM) e receptores de transplante de órgãos sólidos candidatos ao uso de terapia imunossupressora. A análise foi realizada sob a perspectiva do SUS, considerando um horizonte temporal de um ano, para o qual não foram aplicadas taxas de desconto, segundo as recomendações da Diretriz Metodológica de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (2014)¹.

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

Foram realizadas duas análises em separado. Na primeira, a população-alvo consistiu em indivíduos portadores de doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM) candidatos à terapia imunossupressora. Na segunda análise, a população alvo foi de pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos. Em ambas as análises foi considerada uma coorte hipotética de 1.000 pacientes.

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3 Comparadores

Como comparador, considerou-se a prova tuberculínica (PT), que é o teste de triagem para ILTB atualmente empregado.

4.4 Horizonte temporal

Considerou-se um horizonte temporal de um ano.

4.5 Taxa de desconto

Não foram aplicadas taxas de desconto.

4.6 Desfechos de saúde

O desfecho de interesse foi o número de casos de Tuberculose Ativa (TB) evitados.

4.7 Estimativa de recursos e custos

Os custos considerados foram os médicos diretos relacionados ao diagnóstico e ao tratamento da ILTB e da TB, além do manejo de eventos adversos graves, neste último caso, a hepatite medicamentosa.

4.8 Eficácia

Sensibilidade e especificidade dos testes IGRA e PT para detecção de casos de ILTB.

4.9 Pressupostos

Os seguintes pressupostos foram assumidos:

- Todos os pacientes com achados em radiografia de tórax têm TB ativa;
- Não há casos de infecção pelo HIV;
- Não há casos de infecção multirresistentes (ILTB ou TB ativa);
- Não há resultados indeterminados para os testes PT e IGRA;
- Todos os pacientes testados com PT retornam para leitura;
- Adesão total ao tratamento da ILTB;
- Todos os pacientes com diagnóstico de ILTB são tratados com o esquema 3-HP que consiste na associação dos medicamentos isoniazida e rifapentina em doses semanais de 900 mg em pacientes adultos;
- Nos casos em que ocorre hepatite medicamentosa pelo tratamento com o esquema 3-HP, esta ocorre aos três meses de tratamento;

5 Modelo econômico

Foi elaborado um modelo de árvore de decisão em que foi representado o algoritmo para o diagnóstico e o tratamento da ILTB proposto pela Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de

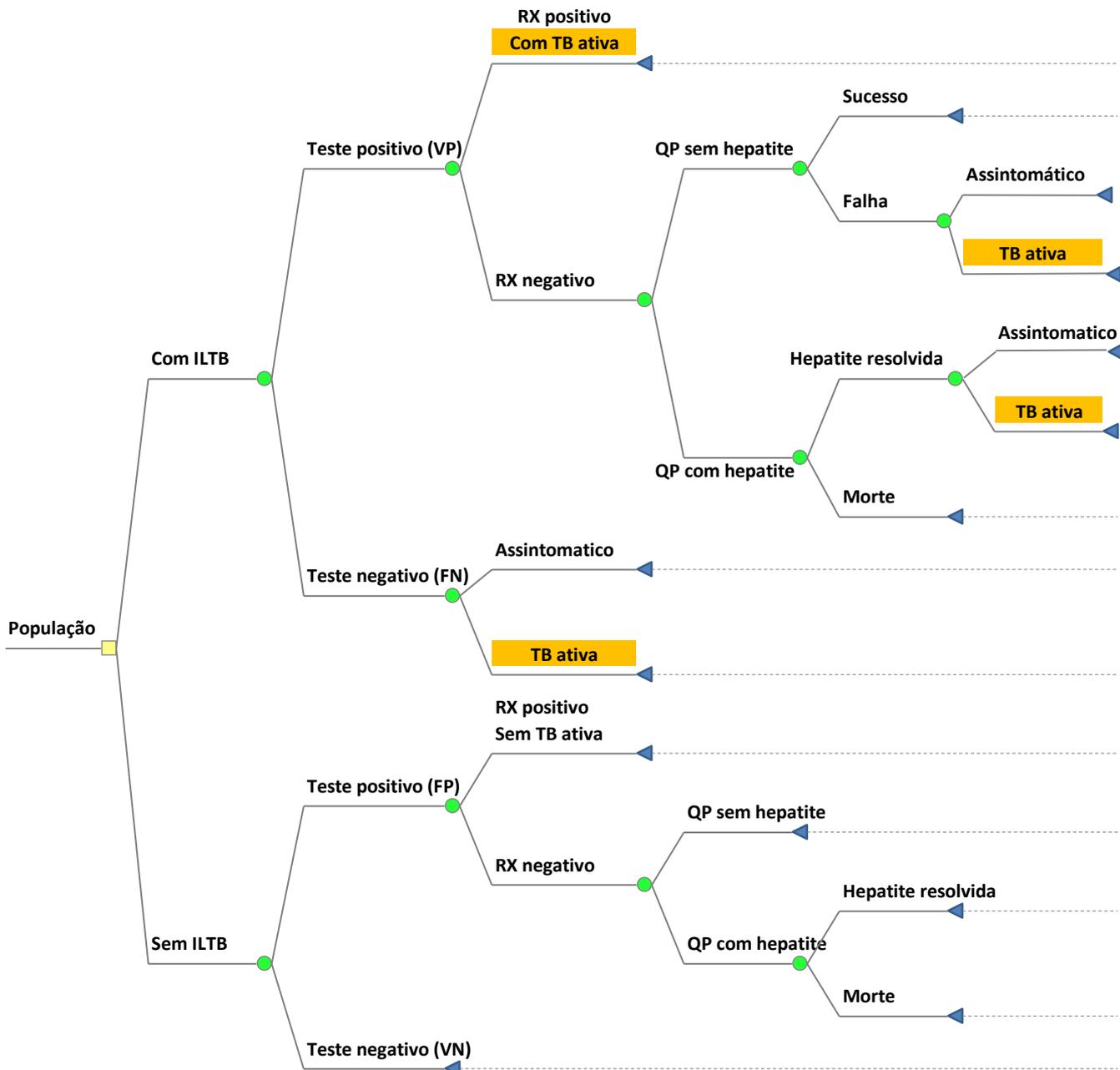
Condições Crônicas (CGDR/DCCI/SVS/MS). A estrutura da árvore de decisão foi a mesma para ambos os testes e é apresentada na Figura 1. Foram realizadas duas análises separadamente, uma para os pacientes portadores de DIIM e outra para pacientes candidatos à transplante de órgãos sólidos.

5.1 Parâmetros utilizados no modelo econômico

Os parâmetros utilizados no modelo foram obtidos a partir da literatura e da opinião dos técnicos da CGDR/DCCI/SVS/MS. Como apontado na análise das evidências apresentada anteriormente, a literatura sobre a prevalência da ILTB e a acurácia dos testes de detecção da doença nas populações alvo é heterogênea. Por isso, foi necessário selecionar os estudos a partir dos quais seriam extraídos os parâmetros para o modelo²⁻⁷. Essa escolha se deu, sempre que possível, em função do nível de evidência, priorizando-se as revisões sistemáticas com metanálise quando disponíveis, da similaridade do cenário estudado e da qualidade metodológica do estudo. Ressalta-se que todos os parâmetros empregados no modelo foram validados por técnicos da CGDR/DCCI/SVS/MS a fim de confirmar a sua adequação à realidade clínica e epidemiológica da ILTB no Brasil.

Além disso, todos os parâmetros do modelo foram incluídos na análise de sensibilidade a fim de avaliar o impacto de sua incerteza nos resultados. Os itens de custo incluídos no modelo foram obtidos a partir da contribuição de técnicos da CGDR/DCCI/SVS/MS e seus respectivos custos unitários foram obtidos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses do SUS, do Painel de preços do Governo Federal e das referências de estudos previamente publicados. A Tabela 7 apresenta os parâmetros empregados no modelo, seus valores e fontes de obtenção.

Figura 2. Modelo de árvore de decisão representando o algoritmo para o diagnóstico e o tratamento da ILTB



(*) Para ambos os testes, IGRA ou PT, a mesma estrutura de árvore de decisão foi considerada. RX, radiografia de tórax; QP, quimioprofilaxia contra tuberculose ativa; TB, tuberculose ativa.

Tabela 8. Parâmetros utilizados no modelo econômico

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Referência
Prevalência ILTB portadores de DIIM	0,4300	0,2290	0,4770	Sargin et al 2018
Prevalência ILTB candidatos a transplante	0,3000	0,3000	0,4300	Meinerz et al 2021
Proporção de pacientes ILTB positivos com radiografia de tórax positiva	0,000010	0,000000	0,000012	Auguste et al 2016
Eficácia de seis meses de tratamento da ILTB	0,6550	0,5000	0,9300	Loureiro et al, 2019
Risco ativação de TB em pacientes ILTB não tratados	0,0800	0,0250	0,1000	Loureiro et al, 2019
Sensibilidade PT portadores de DIIM	0,4780	0,3824	0,5736	Sargin et al 2018
Especificidade PT portadores de DIIM	0,6030	0,4824	0,7236	Sargin et al 2018
Sensibilidade IGRA portadores de DIIM	0,7390	0,5912	0,8868	Sargin et al 2018
Especificidade IGRA portadores de DIIM	0,8570	0,6856	1,0000	Sargin et al 2018
Sensibilidade PT candidatos a transplante	0,4600	0,3800	0,5400	Nasiri et al 2019
Especificidade PT candidatos a transplante	0,8600	0,7800	0,9300	Nasiri et al 2019
Sensibilidade IGRA candidatos a transplante	0,5800	0,4100	0,7300	Nasiri et al 2019
Especificidade IGRA candidatos a transplante	0,8900	0,5900	0,9500	Nasiri et al 2019
Risco de hepatite durante tratamento da ILTB	0,0040	0,0010	0,0100	Auguste et al 2016
Risco morte hepatite	0,00002	0,00001	0,0001	Auguste et al 2016
Custo diagnóstico ILTB com PT	R\$ 38,14	R\$ 30,51	R\$ 45,77	
Teste	R\$ 3,67			painel de preços, 2021
Duas consultas	R\$ 20,00			SIGTAP
Insumos ¹	R\$ 4,97			Loureiro et al 2019
Radiografia de tórax	R\$ 9,50			SIGTAP
Custo diagnóstico ILTB com IGRA	R\$ 117,58	R\$ 94,06	R\$ 141,10	
Teste	R\$ 91,23			Painel de preços, 2021
Uma consulta	R\$ 10,00			SIGTAP
Insumos ¹	R\$ 6,85			Loureiro et al 2019
Radiografia de tórax	R\$ 9,50			SIGTAP
Custo pesquisa TB ativa	R\$ 23,70	R\$ 18,96	R\$ 28,44	
Uma consulta	R\$ 10,00			SIGTAP
Baciloscopia escarro	R\$ 4,20			SIGTAP
Radiografia de tórax	R\$ 9,50			SIGTAP
Custo tratamento ILTB com 3-HP	R\$ 875,70	R\$ 700,56	R\$ 1.050,84	
Medicamentos	R\$ 807,57			CGDR/DCCI/SVS/MS
Seis consultas	R\$ 60,00			SIGTAP
Hemograma	R\$ 4,11			SIGTAP
TGO	R\$ 2,01			SIGTAP
TGP	R\$ 2,01			SIGTAP
Custo tratamento TB	R\$ 330,34	R\$ 264,27	R\$ 396,41	
Medicamentos	R\$ 242,88			CGDR/DCCI/SVS/MS
Seis consultas	R\$ 60,00			SIGTAP
Radiografia de tórax	R\$ 9,50			SIGTAP
Baciloscopia escarro	R\$ 4,20			SIGTAP
Cultura de BAAR	R\$ 5,63			SIGTAP
Hemograma	R\$ 4,11			SIGTAP
TGO	R\$ 2,01			SIGTAP
TGP	R\$ 2,01			SIGTAP
Custo tratamento hepatite¹	R\$ 965,01	R\$ 772,01	R\$ 1.158,01	Loureiro et al, 2019
Custo morte hepatite¹	R\$ 1.640,54	R\$ 813,82	R\$ 1.220,72	Loureiro et al, 2019

¹Atualizado para valor presente segundo IPCA

6. RESULTADOS

Para pacientes portadores de DIIM, o uso do IGRA resulta em menor número de casos de TB ativa (maior efetividade) e maior custo, com razão de custo-efetividade incremental igual a R\$ 8.340,68 por caso de TB ativa evitado adicional. Para pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos, o uso do IGRA resulta em menor número de casos de TB ativa (maior efetividade) e maior custo, com razão de custo-efetividade incremental igual a R\$ 48.905,19 por caso de TB ativa evitado adicional. Os resultados são apresentados nas Tabelas 8 e 9.

Tabela 9. Resultados da análise de custo-efetividade do teste IGRA comparado à PT em pacientes portadores de DIIM candidatos à terapia imunossupressora

Tecnologia	Custo por 1.000 pacientes testados	Número de casos de Tuberculose Ativa (TB) por 1.000 pacientes testados	Efetividade incremental	Custo incremental	RCEI
Teste PT	R\$ 425.584,18	23,67			
Teste IGRA	R\$ 474.377,17	17,82	5,85	R\$ 48.792,99	R\$ 8.340,68

Tabela 10. Resultados da análise de custo-efetividade do teste IGRA comparado à PT em pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos

Tecnologia	Custo por 1.000 pacientes testados	Número de casos de Tuberculose Ativa (TB) por 1.000 pacientes testados	Efetividade incremental	Custo incremental	RCEI
Teste PT	R\$ 251.249,20	16,80			
Teste IGRA	R\$ 343.190,95	14,92	1,88	R\$ 91.941,75	R\$ 48.905,19

6.1 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada para todos os parâmetros do modelo.

Para a população de portadores de DIIM, a análise de sensibilidade univariada mostrou que as variáveis mais sensíveis do modelo foram: especificidade do IGRA, prevalência da ILTB, risco da ativação de TB em pacientes ILTB não tratados, especificidade da PT e sensibilidade do IGRA (Figura 2). Os demais parâmetros não afetaram significativamente os resultados do modelo. Na análise de sensibilidade probabilística, foram realizadas 1.000 simulações, das quais 98% permaneceram nos quadrantes superior e inferior direito do plano de custo-efetividade (Figura 3).

Figura 3. Análise de sensibilidade determinística do modelo de custo-efetividade para a população de pacientes portadores de DIIM

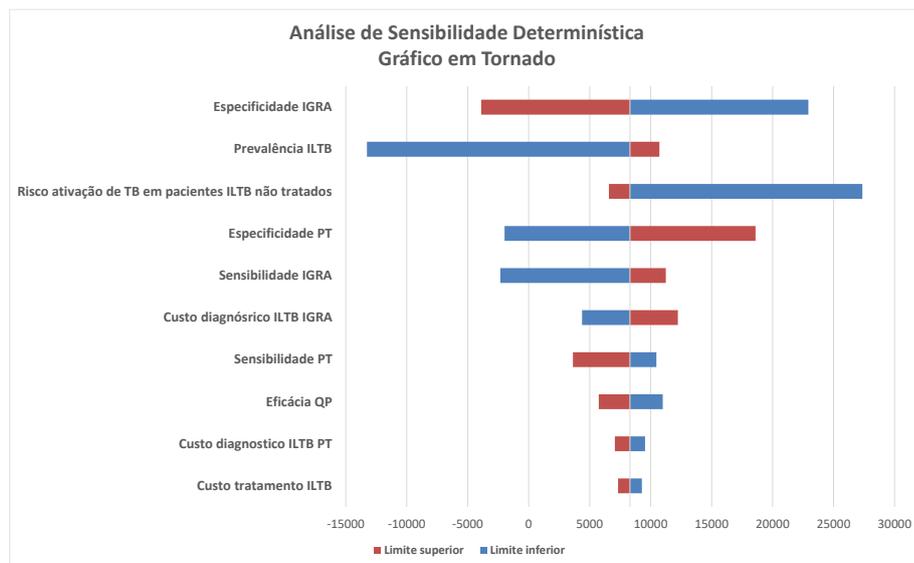
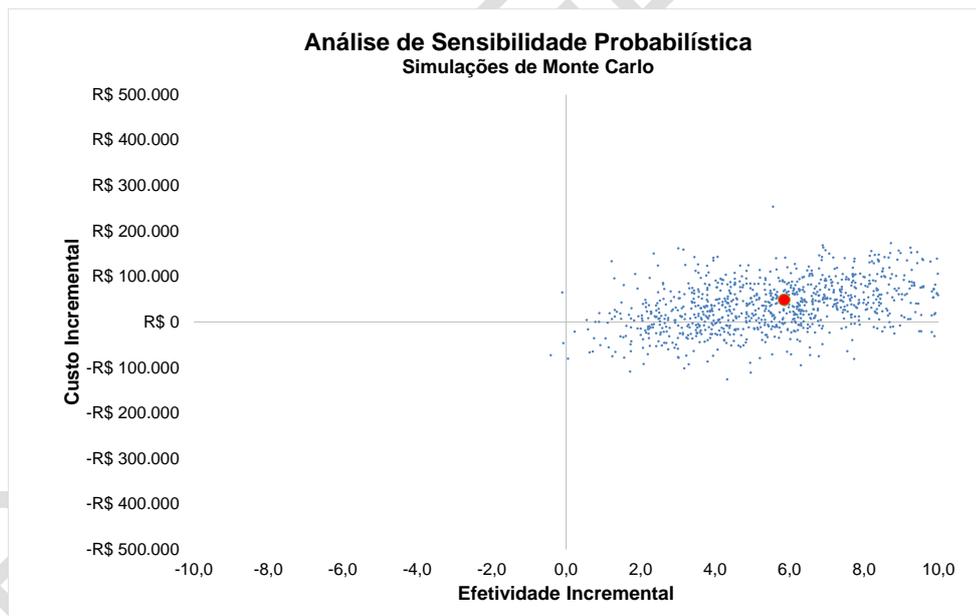


Figura 4. Análise de sensibilidade probabilística do modelo de custo-efetividade para a população de pacientes portadores de DIIM



Para a população de candidatos a transplante de órgãos sólidos, a análise de sensibilidade univariada mostrou que as variáveis mais sensíveis do modelo foram: sensibilidade IGRA, risco da ativação de TB em pacientes ILTB não tratados, sensibilidade PT, especificidade PT, especificidade IGRA (Figura 4). Na análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1.000 simulações, das quais 89,8% permaneceram no quadrante superior direito e 0,2% no quadrante inferior direito do plano de custo-efetividade (Figura 5).

Figura 5. Análise de sensibilidade determinística do modelo de custo-efetividade para a população de pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos

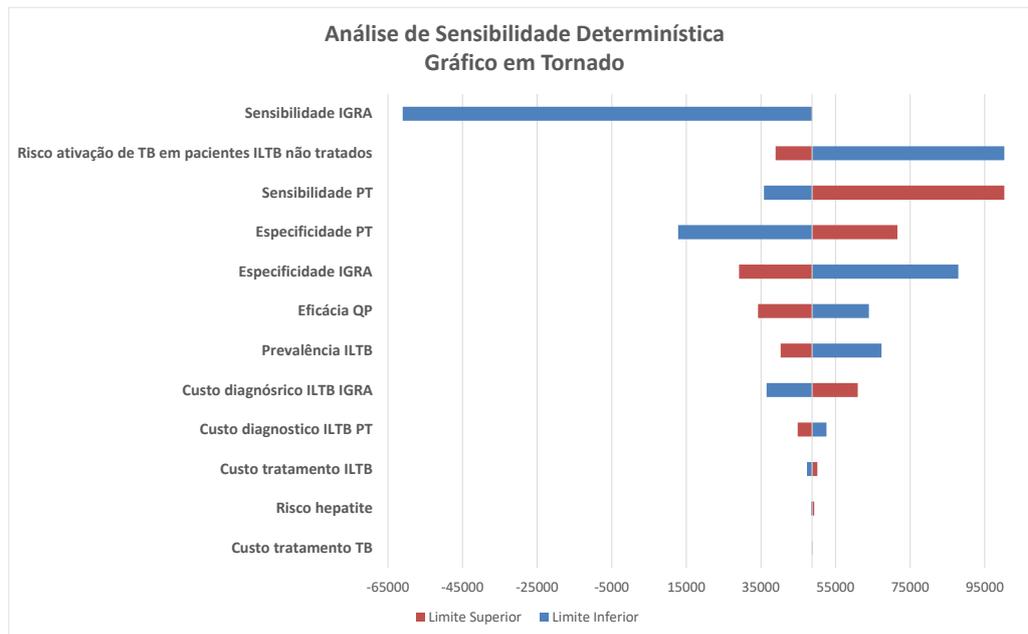
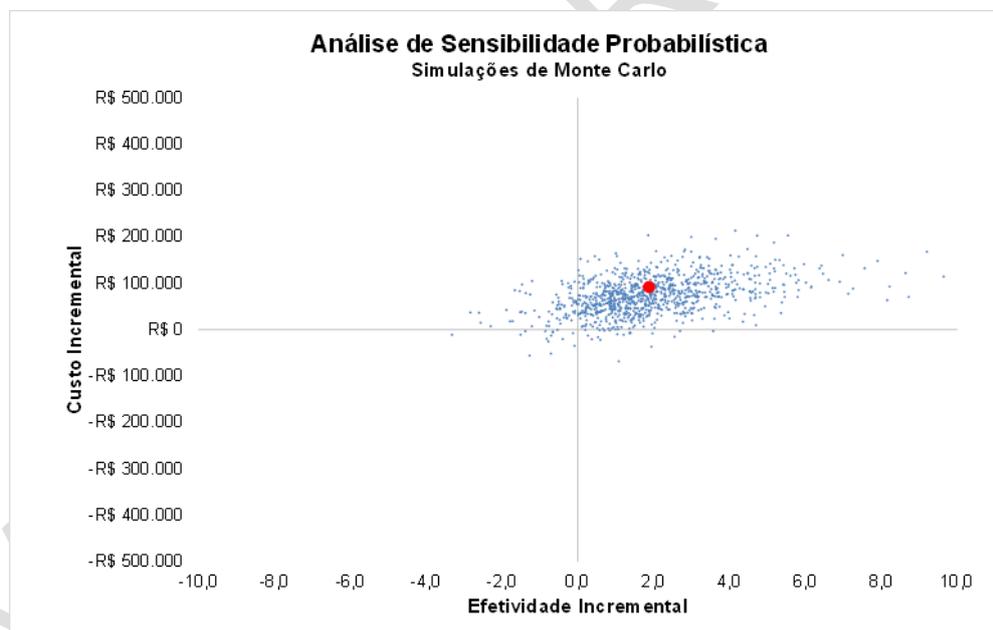


Figura 6. Análise de sensibilidade probabilística do modelo de custo-efetividade para a população de pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos



7 LIMITAÇÕES DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

As análises realizadas apresentam limitações, dentre elas, o uso de um desfecho não finalístico. Desfechos finalísticos são sempre preferíveis, no entanto a ausência de dados sobre a qualidade de vida de pacientes com ILTB e TB dificulta a sua implementação. Desta forma, optou-se pelo desfecho número de casos de TB ativa evitados. Este desfecho já foi utilizado em avaliações econômicas brasileiras que avaliaram o teste IGRA em diferentes contextos^{5,7}.

Alguns pressupostos também conferem limitações às análises já que não necessariamente representam o cenário real em estudo. Por exemplo, o retorno de 100% dos pacientes para a leitura do exame de PT, a ausência de casos de ILTB ou TB multirresistentes, adesão total ao tratamento da ILTB, dentre outros explicitados anteriormente. No entanto, os pressupostos são frequentemente necessários tanto pela ausência de dados ou quanto pela necessidade de redução da complexidade dos modelos. Da mesma forma, tendo vista que a tuberculose é uma doença infecciosa, modelos dinâmicos e com horizonte temporal mais longo seriam preferíveis, porém, novamente, a ausência de dados dificulta sua implementação.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p. : il.
2. Sargin G, Şentürk T, Ceylan E, Telli M, Çildağ S, Doğan H. TST, QuantiFERON-TB Gold test and T-SPOT.TB test for detecting latent tuberculosis infection in patients with rheumatic disease prior to anti-TNF therapy. *Tuberk Toraks*. 2018 Jun;66(2):136-143. English. doi: 10.5578/tt.66444. PMID: 30246657.
3. Meinerz G, Silva CK, Dorsdt DMB, Adames JB, Andrade JP, Ventura PE, Monteiro AA, Pasqualotto AC, Garcia VD, Keitel E.. Latent tuberculosis screening before kidney transplantation in the South of Brazil. *Braz. J. Nephrol.* [online]. 2021, vol.43, n.4, pp.520-529. Epub May 17, 2021
4. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, Seedat F, Gurung T, Freeman K, Taylor-Phillips S, Walker C, Madan J, Kandala NB, Clarke A, Sutcliffe P. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016 May;20(38):1-678. doi: 10.3310/hta20380
5. Loureiro RB, Maciel ELN, Caetano R, Peres RL, Fregona G, Golub JE, Braga JU. Cost-effectiveness of QuantiFERON-TB Gold In-Tube versus tuberculin skin test for diagnosis and treatment of Latent Tuberculosis Infection in primary health care workers in Brazil. *PLoS One*. 2019 Nov 14;14(11):e0225197.
6. Nasiri MJ, Pormohammad A, Goudarzi H, Mardani M, Zamani S, Migliori GB, Sotgiu G. Latent tuberculosis infection in transplant candidates: a systematic review and meta-analysis on TST and IGRA. *Infection*. 2019 Jun;47(3):353-361. doi: 10.1007/s15010-019-01285-7. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30805899.
7. Steffen RE, Caetano R, Pinto M, Chaves D, Ferrari R, Bastos M, de Abreu ST, Menzies D, Trajman A. Cost-effectiveness of Quantiferon®-TB Gold-in-Tube versus tuberculin skin testing for contact screening and treatment of latent tuberculosis infection in Brazil. *PLoS One*. 2013 Apr 4;8(4):e59546. doi: 10.1371/journal.pone.0059546. PMID: 23593145; PMCID: PMC3617186.

Análise de Impacto Orçamentário

Teste de Liberação de Interferon-gama (IGRA) para diagnóstico da Infecção Latente por Mycobacterium tuberculosis (ILTB) em indivíduos portadores de doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM) ou receptores de transplante de órgãos sólidos

Julho de 2022

1. APRESENTAÇÃO

Esta análise de impacto orçamentário (AIO), demandado pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (NATS/INTO), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de realizar uma avaliação do impacto orçamentário da ampliação de uso do Teste de Liberação de Interferon-gama (*Interferon Gamma Release Assay* - IGRA) para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) em pacientes candidatos ou em uso de terapia imunossupressora devido às doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM) ou em pacientes candidatos aos transplantes de órgãos sólidos na perspectiva do SUS.

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. INTRODUÇÃO

Foi realizado uma análise de impacto orçamentário da ampliação de uso do IGRA para pacientes portadores de DIIM e candidatos a transplantes de órgãos sólidos. A seguir, são apresentados a metodologia empregada segundo as Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde¹ e os resultados obtidos

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

Foram realizadas duas análises em separado. Na primeira, a população-alvo consistiu em indivíduos portadores de doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM) candidatos à terapia imunossupressora. Na segunda análise, a população alvo foi composta por pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos. Adicionalmente, foi calculado o impacto orçamentário incremental considerando-se ambas as populações em conjunto.

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3 Comparadores

Como comparador, considerou-se a prova tuberculínica (PT), que é o teste de triagem para ILTB atualmente empregado.

4.4 Horizonte temporal

Considerou-se um horizonte temporal de cinco anos.

4.5 Estimativa de recursos e custos

Os custos considerados foram aqueles relacionados à realização do diagnóstico da ILTB já descritos na análise econômica (Anexo 2). No caso da PT, o custo de diagnóstico da ILTB foi estimado em R\$ 38,14 por paciente e no caso da utilização do IGRA esse custo é de R\$ 117,58.

4.6 Estimativa da população elegível

O número de pacientes elegíveis para cada uma das populações analisadas no horizonte temporal de cinco anos foi o estimado pela SVS/MS, conforme Nota Técnica Nº 13/2021-CGDR/DCCI/SVS/MS², e é apresentado na Tabela 11.

Tabela 11. Estimativa da população elegível por ano.

Grupo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Artrite <u>Psoríaca</u>	24.068	25.929	27.791	29.652	31.514
Artrite Reumática e Idiopática Juvenil	173.940	182.151	190.363	198.574	206.786
Doença de <u>Crohn</u>	38.408	39.643	40.877	42.112	43.346
Espondilite Ancilosante	2.830	3.281	3.731	4.181	4.632
Lúpus eritematoso sistêmico	57.316	63.011	68.705	74.400	80.095
Psoríase	21.539	22.875	24.211	25.547	26.883
<u>Retocolite</u> ulcerativa	51.584	53.683	55.782	57.88	59.981
TOTAL DIIM	318.101	336.890	355.678	374.466	393.256
Rim	6.383	6.505	6.626	6.748	6.870
Fígado	2.462	2.561	2.661	2.760	2.860
Pâncreas	160	165	169	174	178
Coração	424	440	456	472	487
Pulmão	132	140	147	155	163
TOTAL candidatos a transplante	9.561	9.811	10.059	10.309	10.558
TOTAL GERAL	327.662	346.701	365.737	384.775	403.814

4.7. Estimativa do market share

O *market share* foi apresentado pela SVS/MS, por meio da Nota Técnica Nº 13/2021-CGDR/DCCI/SVS/MS², conforme descrito na Tabela 12. O mesmo *market share* foi considerado para ambas as populações analisadas. Adicionalmente, foi avaliado um cenário alternativo em que o *market share* do IGRA atinge 90% (Tabela 13). A escolha por este cenário se deu após discussão com a área técnica do MS, como uma forma de prever o impacto orçamentário em um contexto de escassez da matéria prima necessária à realização da PT.

Tabela 12. Estimativa da difusão da tecnologia IGRA em cinco anos no cenário 1

Ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Prova tuberculínica	85%	80%	70%	65%	60%
IGRA	15%	20%	30%	35%	40%

Tabela 13. Estimativa da difusão da tecnologia IGRA em cinco anos no cenário 2

Ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Prova tuberculínica	50%	40%	30%	20%	10%
IGRA	50%	60%	70%	80%	90%

5. RESULTADOS

No Cenário 1, o impacto orçamentário incremental total em cinco anos da incorporação do IGRA para diagnóstico da ILTB em pacientes portadores de DIIM foi igual a R\$ 40.527.273,25 (Tabela 14). No caso dos pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos, o impacto orçamentário incremental em cinco anos seria igual a R\$ 1.131.654,58 (Tabela 15). A análise também foi realizada considerando-se a incorporação do IGRA para ambas as populações. Neste caso, o impacto orçamentário incremental total em cinco anos seria de R\$ 41.658.927,83 (Tabela 16)

Tabela 14. Impacto orçamentário incremental da ampliação de uso do IGRA para pacientes portadores de DIIM no Cenário 1

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (PT)	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com a PT e IGRA	Impacto Orçamentário Incremental com IGRA
2022	318.101	R\$ 12.132.372,14	15%	R\$ 15.922.863,66	R\$ 3.790.491,52
2023	336.890	R\$ 12.848.984,60	20%	R\$ 18.201.492,92	R\$ 5.352.508,32
2024	355.678	R\$ 13.565.558,92	30%	R\$ 22.042.077,02	R\$ 8.476.518,10
2025	374.466	R\$ 14.282.133,24	35%	R\$ 24.693.785,90	R\$ 10.411.652,66
2026	393.256	R\$ 14.998.783,84	40%	R\$ 27.494.886,50	R\$ 12.496.102,66
Total em 5 anos		R\$ 67.827.832,74		R\$ 108.355.105,99	R\$ 40.527.273,25

Tabela 15. Impacto orçamentário incremental da ampliação de uso do IGRA para pacientes candidatos a transplantes de órgãos sólidos no Cenário 1

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (PT)	Taxa de difusão para IGRA	Impacto orçamentário com a PT e IGRA	Impacto Orçamentário Incremental com IGRA
2022	9.561	R\$ 364.656,54	15%	R\$ 478.585,42	R\$ 113.928,88
2023	9.811	R\$ 374.191,54	20%	R\$ 530.068,71	R\$ 155.877,17
2024	10.059	R\$ 383.650,26	30%	R\$ 623.376,35	R\$ 239.726,09
2025	10.309	R\$ 393.185,26	35%	R\$ 679.816,70	R\$ 286.631,44
2026	10.558	R\$ 402.682,12	40%	R\$ 738.173,13	R\$ 335.491,01
Total em 5 anos		R\$ 1.918.365,72		R\$ 3.050.020,30	R\$ 1.131.654,58

Tabela 16. Impacto orçamentário incremental da ampliação de uso do IGRA para diagnóstico da ILTB em pacientes portadores de DIIM e candidatos a transplantes de órgãos sólidos no Cenário 1

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (PT)	Taxa de difusão para IGRA	Impacto orçamentário com a PT e IGRA	Impacto Orçamentário Incremental com IGRA
2022	327.662	R\$ 12.497.028,68	15%	R\$ 16.401.449,07	R\$ 3.904.420,39
2023	346.701	R\$ 13.223.176,14	20%	R\$ 18.731.561,63	R\$ 5.508.385,49
2024	365.737	R\$ 13.949.209,18	30%	R\$ 22.665.453,36	R\$ 8.716.244,18
2025	384.775	R\$ 14.675.318,50	35%	R\$ 25.373.602,60	R\$ 10.698.284,10
2026	403.814	R\$ 15.401.465,96	40%	R\$ 28.233.059,62	R\$ 12.831.593,66
Total em 5 anos		R\$ 69.746.198,46		R\$ 111.405.126,29	R\$ 41.658.927,83

O impacto orçamentário incremental no Cenário 2, em que se assumiu um maior *market share* para o IGRA, foi significativamente maior ao estimado para o Cenário 1. No caso dos pacientes portadores de DIIM, totalizou R\$ 100.385.333,11 e para os pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos R\$ 2.816.767,63. O impacto orçamentário incremental total da incorporação do IGRA para ambas as populações no Cenário 2 seria igual a R\$ 103.202.100,74. As Tabelas de 17 a 19 apresentam os resultados da análise de impacto orçamentário incremental para o Cenário 2.

Tabela 17. Impacto orçamentário incremental da ampliação de uso do IGRA para pacientes portadores de DIIM no Cenário 2

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (PT)	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com a PT e IGRA	Impacto Orçamentário Incremental com IGRA
2022	318.101	R\$ 12.132.372,14	50%	R\$ 24.767.343,86	R\$ 12.634.971,72
2023	336.890	R\$ 12.848.984,60	60%	R\$ 28.906.509,56	R\$ 16.057.524,96
2024	355.678	R\$ 13.565.558,92	70%	R\$ 33.344.101,14	R\$ 19.778.542,22
2025	374.466	R\$ 14.282.133,24	80%	R\$ 38.080.196,47	R\$ 23.798.063,23
2026	393.256	R\$ 14.998.783,84	90%	R\$ 43.115.014,82	R\$ 28.116.230,98
Total em 5 anos		R\$ 67.827.832,74		R\$ 168.213.165,85	R\$ 100.385.333,11

Tabela 18. Impacto orçamentário incremental da ampliação de uso do IGRA para pacientes candidatos a transplantes de órgãos sólidos no Cenário 2

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (PT)	Taxa de difusão para IGRA	Impacto orçamentário com a PT e IGRA	Impacto Orçamentário Incremental com IGRA
2022	9.561	R\$ 364.656,54	50%	R\$ 744.419,46	R\$ 379.762,92
2023	9.811	R\$ 374.191,54	60%	R\$ 841.823,04	R\$ 467.631,50
2024	10.059	R\$ 383.650,26	70%	R\$ 943.011,13	R\$ 559.360,87

2025	10.309	R\$ 393.185,26	80%	R\$ 1.048.342,83	R\$ 655.157,57
2026	10.558	R\$ 402.682,12	90%	R\$ 1.157.536,89	R\$ 754.854,77
Total em 5 anos		R\$ 1.918.365,72		R\$ 4.735.133,35	R\$ 2.816.767,63

Tabela 19. Impacto orçamentário incremental da ampliação de uso do IGRA para diagnóstico da ILTB em pacientes portadores de DIIM e candidatos a transplantes de órgãos sólidos no Cenário 2

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (PT)	Taxa de difusão para IGRA	Impacto orçamentário com a PT e IGRA	Impacto Orçamentário Incremental com IGRA
2022	327.662	R\$ 12.497.028,68	50%	R\$ 25.511.763,32	R\$ 13.014.734,64
2023	346.701	R\$ 13.223.176,14	60%	R\$ 29.748.332,60	R\$ 16.525.156,46
2024	365.737	R\$ 13.949.209,18	70%	R\$ 34.287.112,28	R\$ 20.337.903,10
2025	384.775	R\$ 14.675.318,50	80%	R\$ 39.128.539,30	R\$ 24.453.220,80
2026	403.814	R\$ 15.401.465,96	90%	R\$ 44.272.551,70	R\$ 28.871.085,74
Total em 5 anos		R\$ 69.746.198,46		R\$ 172.948.299,20	R\$ 103.202.100,74

6. LIMITAÇÕES DA ANÁLISE

A principal limitação da análise de impacto orçamentário apresentada provém da incerteza acerca da população elegível. Por exemplo, os dados sobre a incidência das DIIM no Brasil são escassos e, por isso, a população elegível anualmente foi estimada a partir do número de pacientes que receberam medicamentos para tratamento destas patologias de acordo com dados do Ministério da Saúde. Além disso, o *market share* do IGRA está sujeito a variações de difícil previsibilidade, o que pode resultar em impactos orçamentários distintos, como foi visto na comparação dos Cenários 1 e 2 analisados.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Diretriz Metodológica de análise de impacto orçamentário. Manual para o sistema de saúde do Brasil. 2014 [Internet]. [cited 2020 Feb 26]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
2. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas. NOTA INFORMATIVA Nº 5/2021-CGDR/. DCCI/SVS/MS Dispõe sobre atualização das Recomendações do Tratamento da Infecção Latente pelo Mycobacterium tuberculosis com a disponibilização da rifapentina. 2021.

VERSÃO PRELIMINAR

