

**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**

Posicionamento das Sociedades Brasileiras de Reumatologia (SBR), Grupo de Estudos de Doenças Inflamatórias Intestinais Brasil (GEDIIB), Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) e Bio-Manguinhos/Fiocruz

A tuberculose (TB) é uma infecção oportunista com transmissão restrita aos seres humanos e associada à disfunção do sistema imune celular. Apresenta uma taxa global de incidência de 139 casos por 100.000 habitantes por ano.<sup>1</sup> No Brasil, ocorrem 70.000 novos casos de tuberculose por ano e a taxa de mortalidade é de 2,2 por 100.000 habitantes.<sup>2</sup>

A infecção latente por tuberculose (ILTB) é definida como um estado de viabilidade bacteriana persistente, controle imunológico e nenhuma evidência de tuberculose clinicamente manifesta. Modelos globais de cálculo de prevalência, estimam que mais de 2 milhões de pessoas têm infecção latente por tuberculose, sendo os países em desenvolvimento os mais afetados, com risco de reativação maior em áreas endêmicas, como Brasil, por exemplo. O diagnóstico e o tratamento corretos da ILTB reduzem a incidência de TB em 60-80%, assim como a mortalidade relacionada a complicações da doença.<sup>3</sup>

Apesar das evidências atuais, ainda existe uma lacuna no que diz respeito ao diagnóstico de ILTB. O teste tuberculínico (TT), amplamente utilizado para esta finalidade em adultos e crianças, apresenta sensibilidade de 77% e especificidade que varia amplamente, de 35 a 78,6% em pacientes previamente imunizados com BCG. O TT tem vantagens logísticas em algumas condições, como testagem de grandes grupos populacionais em um determinado cenário<sup>4,5</sup>. No entanto, apresenta baixa especificidade, podendo ter resultado falso-positivo em vacinados pela BCG em período inferior a 10 anos, ou em infecções prévias por micobactérias não tuberculosas (MNTB). Além disso, trata-se de um teste operador-dependente e que requer ao menos 2 visitas ao centro de saúde (uma para aplicação do teste e outra para a sua leitura posterior). A literatura já demonstra que resultados falso negativos do TT podem ocorrer em pacientes vacinados recentes com a vacina tríplice viral ou exposição recente de tuberculose ou em imunossupressão farmacológica (terapias com corticoides, imunossupressores e imunobiológicos)<sup>6</sup>.

Os ensaios de liberação de IFN- $\mu$  (IGRAS), têm sido utilizados no diagnóstico de ILTB e não apresentam interferência da vacina BCG ou infecções prévias por MNTB. A sensibilidade é de 78% e a especificidade pode chegar a 99%. Outra vantagem em relação ao TT é a necessidade de apenas uma visita para coleta de sangue e sem interferência de variabilidade entre observadores.<sup>4,5</sup>

Desta forma, o IGRA pode ser considerado um teste de rastreio mais específico e sensível que o TT em pacientes imunocompetentes, por apresentar maior habilidade em distinguir antígenos do *M. tuberculosis* daqueles utilizados na vacinação BCG. Entretanto, seu resultado também pode sofrer influência da imunossupressão, podendo gerar resultado falso negativo devendo ser método complementar ao TT.<sup>7-10</sup>

Nas especialidades que lidam com desordens imunomediadas como reumatologia, gastroenterologia e dermatologia, há uma constante preocupação com a ocorrência da TB, principalmente em pacientes que serão submetidos a tratamento com imunobiológicos, particularmente os bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF-alfa). Portanto, esse documento visa à defesa única da incorporação do IGRA para pacientes imunossuprimidos. A seguir, foi adotada uma classificação da relação entre grau de imunossupressão de pacientes e drogas imunomoduladoras de uso corrente<sup>11</sup>.

<b>Pacientes considerados não imunossuprimidos</b>
- Sem drogas;
- Sulfassalazina ou hidroxicloroquina;
- Corticosteroide tópico, inalatório, peri-articular ou intra-articular.
<b>Pacientes considerados sob baixo grau de imunossupressão</b>
- Metotrexato $\leq 0,4$ mg/kg/semana ou $\leq 20$ mg/semana;
- Leflunomida doses 20 mg/dia
<b>Pacientes considerados sob alto grau de imunossupressão:</b>
- Corticosteroides de uso diário em doses $\geq 15$ mg/dia de prednisona ou equivalente durante $\geq 1$ mês
- Pulsoterapia com metilprednisolona;
- Micofenolato de mofetil ou sódico, ciclosporina, ciclofosfamida, tacrolimus, azatioprina;
- Inibidores de JAK como tofacitinibe;
- Imunomoduladores biológicos.

## **Evidência da aplicabilidade clínica do IGRA na Gastroenterologia**

Com o aumento da prevalência das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) no país nos últimos 20 anos, estudos epidemiológicos estimam uma prevalência maior de 60 casos por 100 mil habitantes, e por este motivo saem da classificação de doenças raras.<sup>11</sup>

Pacientes com DII em uso de terapia biológica com anti TNF-alfa têm possibilidade 14 vezes maior de se infectar ou reativar a tuberculose se comparado a indivíduos saudáveis<sup>12</sup>. Portanto, o rastreio de tuberculose deve ser considerado como uma rotina de prevenção para infecções imunopreveníveis em pacientes com DII que serão submetidos ao uso de corticosteroides em altas doses, imunossupressores, terapia biológica e medicamentos sintéticos alvo específico.

Recente revisão de literatura sugere que haja uma estratificação de risco de reativação de tuberculose segundo o tipo de medicação em uso pelo paciente com DII, devendo ser considerados como de alto risco, os pacientes em uso de anti TNF-alfa e de altas doses de corticoesteroides (dose > ou igual 15mg/dia ou equivalente por período superior a 1 mês) com alto nível de evidência, uestequinumabe e tofacitinibe com baixo nível de evidência e inibidores de calcineurina com moderado nível de evidência.<sup>13,14,15</sup>

Apesar do reconhecimento da importância em se diagnosticar ILTB antes do início da terapia imunossupressora, ainda não existe um padrão ouro para o diagnóstico da mesma em decorrência da falta de trabalhos e da grande heterogeneidade nas recomendações de rastreio, variando segundo a localização geográfica.<sup>10</sup>

Devido à baixa sensibilidade, tanto do IGRA quanto do TT, algumas estratégias podem ser utilizadas para o aumento de detecção da tuberculose latente, como o rastreamento precoce realizado logo após o diagnóstico da DII, na ausência de tratamento imunossupressor. Outra estratégia que pode ser utilizada é a realização de um segundo TT em 7 a 14 dias após um primeiro resultado negativo, aumentando a sensibilidade em 5–25% dos casos. A associação dos dois métodos, IGRA e TT, amplia a sensibilidade na detecção da tuberculose latente se comparado com a realização de apenas um dos testes.<sup>16,17</sup>

Em pacientes imunossuprimidos nos quais os testes realizados inicialmente sejam negativos e que estejam em exposição de alto risco para a tuberculose, deve ser considerada a repetição dos testes (recomendação baseada em evidência científica limitada).<sup>15</sup> Se o resultado do IGRA for indeterminado, sugere-se repeti-lo em 8 semanas após início de recaída ou após suspensão de corticoide.<sup>18,19</sup>

Em metanálise recente<sup>20</sup>, onde foram incluídos 20 estudos (4045 pacientes com DII) os autores verificaram que o nível de concordância entre TT e IGRA era de 83.3% (95% CI, 78.5–88.1%) e que os resultados obtidos do IGRA foram afetados negativamente pela presença de imunossupressão justificando a sua realização previamente à introdução da terapia imunossupressora, o mesmo não tendo ocorrido com o TT. Os autores concluem que o uso associado do IGRA e do TT em pacientes com DII imunossuprimidos poderia melhorar a taxa de diagnóstico de tuberculose latente.

Estudo brasileiro publicado em 2019 comparou o TT com o IGRA no *screening* de ILTB em pacientes com DII domiciliados em área endêmica de tuberculose, e avaliou a necessidade de repetição destes exames durante o uso de anti TNF-alfa. O objetivo era verificar impacto da imunossupressão no resultado destes exames. Foram incluídos 155 indivíduos que realizaram os dois testes, sendo 83 com doença de Crohn (DC), 20 com retocolite ulcerativa (RCU) e 52 do grupo controle. Dos 103 pacientes, 82 deles estavam em uso de imunossupressores ou corticosteroides e 47 com agentes anti-TNF-alfa. A taxa de concordância entre os dois exames foi baixa no momento do diagnóstico da DII (kappa: controle = 0.318; RCU = 0.202; and DC = -0.093), durante o uso de terapia anti-TNF $\alpha$  (kappa: com anti-TNF $\alpha$  = 0.150; w/o anti-TNF $\alpha$  = -0.123), e terapia imunossupressora (IS) (kappa: com IS = -0.088; sem IS = 0.146). Resultado de IGRA indeterminado foi reportado em 4 pacientes com DC em uso de terapia imunossupressora. No seguimento destes pacientes usando anti TNF-alfa foi identificada conversão em 8.62% do TT e 20% do IGRA. Considerando que o IGRA era exame padrão, o TT demonstrou ter baixa sensibilidade (19.05%) e valor preditivo positivo (VPP - 21.05%). A detecção de tuberculose latente foi marcadamente ampliada quando se utilizou o IGRA em associação ao TT (sensibilidade de 80.95% e VPP de 53.13%). Os resultados foram relevantes particularmente nos pacientes com DC onde as taxas estavam em zero e alcançaram sensibilidade e VPP acima de 60%. Os autores concluem que o IGRA sozinho tende a ser mais efetivo na detecção de TB latente que apenas o TT e que tem maior impacto se realizado após o TT, principalmente em pacientes com DC. O uso do IGRA parece se justificar em pacientes com DC antes e durante o tratamento com anti TNF-alfa, considerando-se a endemicidade da região para tuberculose.<sup>21</sup>

## **Evidência da aplicabilidade clínica do IGRA na Reumatologia**

Há extensa literatura sobre o risco de tuberculose em pacientes imunossuprimidos. Citamos aqui alguns estudos principais sobre o tema:

Estudo publicado sobre os dados do registro espanhol de biológicos (BIOBADASER) avaliou 1540 pacientes com artrite reumatoide (AR), tendo sido observado risco cerca de 90 vezes maior de ocorrência de tuberculose quando comparado à população geral.<sup>22</sup>

Estudo de dados nacionais com base no registro brasileiro de biológicos (BIOBADABRASIL) avaliou 2858 pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide (AR), espondilite anquilosante (EA) e artrite psoriásica (APso). Houve 1,1% de ocorrência de TB e, destes, 26% apresentavam rastreio para ILTB incompleto ou inconsistente, sugerindo a necessidade de revisão do protocolo de investigação de ILTB no Brasil.<sup>23</sup>

Em revisão sistemática da literatura com metanálise de Ruan Q. et al, na qual se objetivou avaliar a performance dos IGRAs e TT para diagnóstico de ILTB em pacientes com doenças reumatológicas imunomediadas (artrite reumatoide, espondilite anquilosante e artrite psoriásica, principalmente), evidenciou-se que: as concordâncias entre IGRAs e TT foram 72 e 75 % para QFT e T-SPOT.TB, respectivamente, o que indica que existem diferenças entre os dois testes; a proporção de resultados indeterminados do QFT foi de 5%, frequência menor do que a encontrada em pacientes vivendo com HIV ou DII; a taxa de positividade foi significativamente maior em pacientes com histórico de vacinação BCG com o uso do TT para rastreio, mas não com o IGRA; a positividade do TT também foi significativamente mais afetada pelo uso de corticoesteroides em relação aos IGRAs; a positividade do IGRA, quando comparada a do TT, resultou em correlação mais próxima com um ou mais fatores de risco para tuberculose. Deste modo, fica claro que, com a associação de métodos, há incremento na capacidade de detecção de ILTB em pacientes imunossuprimidos, trazendo maior segurança na condução destes pacientes.<sup>24</sup>

Por fim, uma metanálise, com inclusão de 70 estudos com 32 mil pacientes (22 mil em uso de biológicos e 10 mil controles), demonstrou um risco de infecções oportunistas por micobactérias em pacientes com AR em uso de biológicos aumentada, com uma OR de 1,79 (IC95% 1,17-2,74).<sup>25</sup> Entretanto, se observadas as recomendações para prevenção de reativação de ILTB em pacientes que são tratados com bloqueio do TNF, ocorre uma queda de 83% na incidência de tuberculose.<sup>26</sup>

## **Evidência da aplicabilidade clínica do IGRA na Dermatologia**

O rastreio da tuberculose ou ILTB é mandatório para o uso dos imunossuppressores/imunomoduladores, que na Dermatologia são empregados de modo emergencial ou crônico para uma gama de dermatoses imunomediadas e autoinflamatórias (psoríase, pênfigos/penfigóides, dermatite atópica, hidradenite supurativa, pioderma gangrenoso, dentre outras). Quadros cutâneos extensos e graves, ou ainda o fenômeno isomórfico ou o de patergia, podem dificultar ou adicionar vieses para a aplicação e leitura do TT, conferindo a necessidade de outros métodos de rastreio da ILTB.

Os protocolos de triagem nos diferentes países devem considerar os níveis de vacinação com BCG, e não há consenso sobre uma abordagem padrão-ouro para o diagnóstico de ILTB. As principais limitações do TT são bem conhecidas: sensibilidade restrita, principalmente em pacientes imunocomprometidos; falta de especificidade bem estabelecida; erros na aplicação, e subjetividade na interpretação dos resultados obtidos na segunda visita; mas com as principais vantagens do baixo custo e a facilidade de aplicação. A maioria dos estudos de custo-benefício tende, portanto, a favorecer o uso pelos IGRAs para detectar ITBL, por minimizar falsos positivos, especialmente em indivíduos vacinados com BCG, eliminando os custos extras e os efeitos colaterais da quimioprofilaxia.<sup>27,28</sup>

No Brasil, há recomendações para a investigação de infecção por ILTB para pessoas em uso de inibidores de TNF-alfa ou corticosteroides (equivalente a > 15 mg/dia de prednisona por mais de um mês), e indicação de tratamento para ILTB para adultos e adolescentes com o TT  $\geq$  5mm ou IGRA positivo, preferencialmente antes da utilização do uso de inibidores do TNF-alfa.<sup>29</sup>

O registro BIOBADADERM mostrou uma prevalência de 20,5% de ILTB em pacientes com psoríase (PsO) tratados com biológicos na Espanha.<sup>30</sup>

Uma revisão sistemática conclui que apesar da triagem de ILTB, alguns pacientes com psoríase desenvolveram TB ativa, e a terapia biológica, em particular com anti-TNFs, em pacientes com a PsO aumentou o risco da TB ativa, frequentemente extrapulmonar. Essa revisão sistemática que incluiu 51 estudos (11 estudos prospectivos, 13 retrospectivos, e 27 relatos/séries de casos) identificou e avaliou 78 pacientes com psoríase que desenvolveram TB ativa. A triagem de ILTB pré-tratamento foi negativa em 63% dos pacientes. A TB ativa estava presente em 33% dos pacientes nos primeiros 3 meses de tratamento e em 51% nos primeiros 6 meses. A maioria dos pacientes (72%) apresentou TB extrapulmonar e 49% tinham doença disseminada, e a mortalidade foi de 7%. A maioria dos pacientes com psoríase apresentou TB ativa durante o

tratamento com adalimumabe (41%) e infliximabe (38%), seguido do etanercepte (12%), ustekinumabe (4%), certolizumabe (3%), e golimumabe (1%).<sup>31</sup>

Considerando-se o cenário epidemiológico da TB no Brasil e que a ampliação do diagnóstico e tratamento da ILTB é uma das principais estratégias de prevenção da tuberculose e incluída no Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose, há consistentes razões para a inclusão, facilitação e melhorias dos métodos de rastreamento da ILTB/TB, quando do uso dos imunossuppressores/ imunomoduladores indicados para as diferentes dermatoses.

### **Análise de custo-efetividade e posicionamento da CONITEC**

O manejo adequado da ILTB, apesar de ser estratégia de suma importância na redução da ocorrência de TB ativa e de toda morbimortalidade a ela associada, ainda se constitui um grande desafio. Para o diagnóstico da ILTB, os testes disponíveis até o momento, TT e IGRA, apresentam sensibilidade e especificidade diferentes nos contextos epidemiológicos e de subgrupos populacionais de risco, incluindo pacientes imunossuprimidos. Apresentam vantagens e desvantagens de um teste em relação ao outro, mas também benefícios no incremento do diagnóstico da ILTB quando da associação de ambos os testes. Uma questão importante a ser considerada neste cenário é a custo-efetividade. Um dossiê elaborado em 2020 descreve em suas conclusões:

“A avaliação econômica mostrou que houve um incremento de custo com a utilização do teste IGRA para detecção de ILTB, no entanto, esse incremento por paciente foi bastante reduzido. Além disso, houve expressivo benefício clínico com relação a casos de TB evitados. Apenas em pacientes com diagnóstico de DII e em pacientes submetidos a e transplante de órgãos sólidos, o benefício foi semelhante entre IGRA e TT.

Além disso é importante pontuar que apesar de haver incremento para o sistema público ao incorporar o IGRA para estas populações-alvo, ao somar com a economia total gerada com a incorporação do IGRA para crianças, pacientes HIV e candidatos à TMO, ainda há economia para o SUS de R\$ 129 milhões.<sup>32</sup>”

É importante contextualizar que a própria CONITEC já emitiu parecer favorável para incorporação do teste na população de pacientes em uso de imunossuppressores no relatório de recomendação preliminar de agosto de 2020. No entanto, a decisão final do Ministério da saúde foi de incorporar o teste apenas para pessoas vivendo com HIV, crianças em contato com casos de tuberculose ativa e pacientes candidatos a transplante de células-tronco.<sup>33</sup>

Uma vez que não foram contempladas todas as populações inicialmente propostas, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) demandou nova avaliação para ampliação do uso do IGRA em pacientes candidatos ou em terapia imunossupressora devido a DIIM e aos transplantados de órgãos sólidos.

A demanda foi discutida na 110ª reunião da CONITEC, no dia 06 de julho de 2022<sup>34</sup>, onde foi apresentado novo relatório de ATS<sup>35</sup>. Em suas considerações finais, descrevem que, na perspectiva econômica, os resultados apontaram para o IGRA como uma tecnologia de maior custo e maior efetividade que o TT nas duas populações avaliadas e que sua incorporação poderia ser estratégica no sentido de abastecer a rede quando no possível desabastecimento da prova tuberculínica.

Além disso, a própria SVS justificou sua demanda descrevendo a alta probabilidade de reativação de tuberculose latente e alto risco de óbito nessas populações, além de frisar a importância do tratamento da ILTB no programa de controle de tuberculose no país. Foram apontadas também as deficiências da prova tuberculínica como dificuldade de compra por registro inativo do insumo do TT no Brasil, curva de capacitação da leitura, redução do quantitativo de profissionais na atenção básica, necessidade de retorno do paciente para leitura e baixa especificidade em pacientes vacinados para BCG. Após a apresentação do parecer técnico científico a recomendação final foi de encaminhamento para consulta pública com parecer favorável à incorporação.<sup>34</sup>

## **Conclusão**

Diante do exposto, a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), Grupo Estudo de Doenças Inflamatórias Intestinais Brasil (GEDIIB) e a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) em parceria com Bio-Manguinhos vêm posicionar-se favoravelmente à incorporação dos testes de IGRA para o diagnóstico de ILTB em pacientes imunossuprimidos, que, associado ao TT, poderá contribuir para o diagnóstico desta condição, reduzindo os casos de tuberculose e complicações e mortalidade a ela relacionadas.

## Referências

1. Ford, A. C. & Peyrin-Biroulet, L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Gastroenterol.* **108**, 1268–1276 (2013).
2. Maciel, M. de S., Mendes, P. D., Gomes, A. P. & Siqueira-Batista, R. A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria. *5* (2012).
3. Getahun, H., Matteelli, A., Chaisson, R. E. & Raviglione, M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N. Engl. J. Med.* **372**, 2127–2135 (2015).
4. Anton, C. *et al.* Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J. Bras. Pneumol.* **45**, e20190023 (2019).
5. Haas, M. K. & Belknap, R. W. Diagnostic Tests for Latent Tuberculosis Infection. *Clin. Chest Med.* **40**, 829–837 (2019).
6. Jasmer, R. M., Nahid, P. & Hopewell, P. C. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N. Engl. J. Med.* **347**, 1860–1866 (2002).
7. Shahidi, N., Fu, Y.-T. N., Qian, H. & Bressler, B. Performance of interferon-gamma release assays in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* **18**, 2034–2042 (2012).
8. Pai, M., Riley, L. W. & Colford, J. M. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* **4**, 761–776 (2004).
9. Magro, F. *et al.* Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J. Crohns Colitis* **11**, 649–670 (2017).
10. Schoepfer, A. M. *et al.* Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* **103**, 2799–2806 (2008).
11. Ng, S. C. *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet Lond. Engl.* **390**, 2769–2778 (2017).
12. Lee, C. K. *et al.* A Prospective Study to Monitor for Tuberculosis During Anti-tumour Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Immune-mediated Inflammatory Diseases. *J. Crohns Colitis* **12**, 954–962 (2018).
13. Park, D. I. *et al.* Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 1: risk assessment. *Intest. Res.* **16**, 4–16 (2018).
14. Rahier, J. F. *et al.* Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis* **8**, 443–468 (2014).

15. Fehily, S. R. *et al.* Review article: latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases receiving immunosuppression-risks, screening, diagnosis and management. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **56**, 6–27 (2022).
16. Early Tuberculin Skin Test for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. - Abstract - Europe PMC. <https://europepmc.org/article/med/28333182>.
17. Arias-Guillén, M. *et al.* T-cell profiling and the immunodiagnosis of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **20**, 329–338 (2014).
18. Brown, J. *et al.* Frequency and significance of indeterminate and borderline Quantiferon Gold TB IGRA results. *Eur. Respir. J.* **50**, (2017).
19. Hakimian, S. *et al.* The conundrum of indeterminate QuantiFERON-TB Gold results before anti-tumor necrosis factor initiation. *Biol. Targets Ther.* **12**, 61–67 (2018).
20. Park, C. H., Park, J. H. & Jung, Y. S. Impact of Immunosuppressive Therapy on the Performance of Latent Tuberculosis Screening Tests in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pers. Med.* **12**, 507 (2022).
21. Amorim, R. F. *et al.* Superiority of Interferon Gamma Assay Over Tuberculin Skin Test for Latent Tuberculosis in Inflammatory Bowel Disease Patients in Brazil. *Dig. Dis. Sci.* **64**, 1916–1922 (2019).
22. Gómez-Reino, J. J. *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* **48**, 2122–2127 (2003).
23. Medeiros Ribeiro, A. *et al.* SAT0123 RISK FOR TUBERCULOSIS DURING TREATMENT WITH BIOLOGICAL THERAPY: IS IT TIME FOR REVIEWING SCREENING PROTOCOL? – RESULTS FROM BRAZILIAN REGISTRY OF BIOLOGICAL THERAPIES IN RHEUMATIC DISEASES (BIOBADABRASIL). in vol. 78 1129.2-1130 (2019).
24. Ruan, Q., Zhang, S., Ai, J., Shao, L. & Zhang, W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon- $\gamma$  release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* **35**, 417–425 (2016).
25. Kourbeti, I. S., Ziakas, P. D. & Mylonakis, E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **58**, 1649–1657 (2014).
26. Carmona, L. *et al.* Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* **52**, 1766–1772 (2005).
27. Martínez López, A., Rodriguez Granger, J. & Ruiz Villaverde, R. Despistaje de tuberculosis latente en el paciente con psoriasis moderada grave candidato a terapia sistémica y/o biológica. *Actas Dermo-Sifiliogr Ed Impr* 207–214 (2016).
28. Doan, T. N. *et al.* Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection: A latent-class analysis. *PLOS ONE* **12**, e0188631 (2017).
29. Df, B. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 366.

30. Medina, C. *et al.* Safety of classic and biologic systemic therapies for the treatment of psoriasis in elderly: an observational study from national BIOBADADERM registry. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* **29**, 858–864 (2015).
31. Snast, I. *et al.* Active Tuberculosis in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapy: A Systematic Review. *Am. J. Clin. Dermatol.* **20**, 483–491 (2019).
32. Estudo feito pela MAPES, conforme observado no dossiê econômico "Teste de Liberação de Interferon-Gama (IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos e profissionais de saúde
33. Nacional, I. PORTARIA SCTIE/MS Nº 50, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2020 - DOU - Imprensa Nacional. <https://www.in.gov.br/web/dou>.
34. *110ª Reunião da Conitec dia 06/07/2022 - manhã.* (2022).
35. Consultas Públicas. *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC* <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/vigentes>.