



Teste de Liberação de Interferon-gama (IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes candidatos a imunobiológicos

Dossiê de Valor - Conitec

Documento principal

Relatório v2
24/11/2021

Preparado para:

Qiagen

Preparado por:

Mariana Millan Fachi
mariana.fachi@mapesolutions.com

Fernando Zanghelini
fernando.zanghelini@mapesolutions.com

Felipe Mainka
felipe.mainka@mapesolutions.com

Declaração de conflito de interesse dos autores

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

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Dossiê de valor do Teste de liberação de interferon gama para detecção de tuberculose latente em pacientes candidatos a imunobiológicos

Esse dossiê é fornecido por MAPES com propósito de ser usado para avaliação do produto Teste de liberação de interferon gama para efeito de incorporação no Sistema Único de Saúde.

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

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

SUMÁRIO

1.DESCRICÃO CLÍNICA	11
1.1 TUBERCULOSE	11
1.2 EPIDEMIOLOGIA DE TUBERCULOSE NO BRASIL	12
1.3 DIAGNOSTICO DE ILTB	13
1.3.1 <i>Recomendações internacionais</i>	13
1.3.2 <i>Cenário brasileiro</i>	14
1.4 NECESSIDADES MEDICAS NÃO ATENDIDAS E ESTRATEGIAS PARA CONTROLE DE TUBERCULOSE NO BRASIL	14
2. TESTE DE LIBERAÇÃO DE INTERFERON-GAMA	16
2.1. DESCRICÃO DA TECNOLOGIA	17
2.2. INDICAÇÃO	17
2.3. COMPONENTES	17
2.4. INSTRUÇÃO DE USO	18
2.5. DOMÍNIO OPERACIONAL	20
2.5.1 <i>Fatores humanos e treinamento</i>	20
2.5.2 <i>Armazenamento, manutenção e descarte</i>	21
2.5.3 <i>Fatores de risco relacionados ao uso do equipamento médico-assistencial</i>	22
2.6. QUANTIFERON – TB PLUS	23
3. DOMÍNIO ADMISSIBILIDADE	25
4. DOMÍNIO CLÍNICO	26
4.1. PERGUNTA CIENTÍFICA	26
4.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDADE	27
4.3. BUSCA NAS BASES DE DADOS	27
4.4. EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DAS EVIDENCIAS	27
4.5. RESULTADOS DAS BUSCAS	28
4.5.1 <i>Insuficiência renal</i>	29
4.5.2 <i>Doenças reumáticas</i>	40
4.5.3 <i>Doença inflamatória intestinal</i>	54
4.5.4 <i>Transplantados</i>	58
4.6. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	68
4.7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA	70
5. ANÁLISE ECONÔMICA	71
5.1. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	71
5.1.1 <i>População</i>	71
5.1.2 <i>Comparadores</i>	71
5.1.3 <i>Modelo</i>	71
5.1.4 <i>Probabilidades de transição</i>	72
5.1.5 <i>Perspectiva</i>	74
5.1.6 <i>Uso de recursos</i>	74
5.1.7 <i>Análise de Sensibilidade Determinística</i>	77

5.1.8.	<i>Análise de Sensibilidade Probabilística</i>	77
5.1.9.	<i>Resultados</i>	77
5.1.10.	<i>Conclusão da análise de custo-efetividade</i>	81
5.2.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	81
5.2.1.	<i>Fundamento</i>	81
5.2.2.	<i>Populações</i>	82
5.2.3.	<i>Resultados</i>	83
5.2.4.	<i>Conclusão da análise de impacto orçamentário</i>	84
6.	RECOMENDAÇÕES	86
7.	REFERÊNCIAS	89
	ANEXO I. ESTRATÉGIAS DE BUSCA	97
	ANEXO II. ESTRATÉGIAS DE BUSCA	99

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Incidência de tuberculose no Brasil	12
Figura 2. Componentes do ensaio de liberação de IFN- α	18
Figura 3. Coleta em tubo único.	19
Figura 4. Coleta diretamente nos tubos do teste IGRA.	20
Figura 5. Registro do QuantiFERON-TB Gold Plus® na ANVISA.	25
Figura 6. Registro do T-Spot TB® na ANVISA.	25
Figura 7. <i>Flowchart da revisão sistemática</i>	29
Figura 8. Metanálise conduzida para o desfecho de sensibilidade	36
Figura 9. Metanálise conduzida para o desfecho de especificidade	36
Figura 10. PPD vs QuantiFERON: associação de um teste positivo com fatores de risco para ILTB	39
Figura 11. PPD vs T-SPOT: associação de um teste positivo com fatores de risco para ILTB .	39
Figura 12. Metanálise para a avaliação da concordância entre o IGRA e PPD	50
Figura 13. Metanálise da correlação entre BCG e os testes de diagnóstico (IGRA e PPD)	50
Figura 14. Metanálise da correlação entre fatores de risco para TB e os testes de diagnóstico (IGRA e PPD)	51
Figura 15. Metanálise da correlação entre esteroides e tratamentos anti-reumáticos com o IGRA	52
Figura 16. Metanálise da correlação entre esteroides e tratamentos anti-reumáticos com o PPD	52
Figura 17. Metanálise dos fatores de riscos relacionados a PPD	64
Figura 18. Metanálise dos fatores de riscos relacionados a IGRA	65
Figura 19. Metanálise da performance de PPD e IGRA	66
Figura 20. Metanálise da acurácia de PPD	67
Figura 21. Metanálise da acurácia de PPD	67
Figura 22. Árvore de decisão	72
Figura 23. Modelo de estados transacionais do tipo Markov	72
Figura 24. Gráfico de dispersão – artrite reumatoide	78
Figura 25. Gráfico de dispersão – transplante de órgão sólidos.	79
Figura 26. Gráfico de dispersão – insuficiência renal.	80
Figura 27. Gráfico de dispersão – doença inflamatória intestinal.	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos estudos incluídos com pacientes com insuficiência renal	31
Tabela 2. Principais resultados dos estudos incluídos para pacientes com insuficiência renal	32
Tabela 3. Características dos estudos incluídos com pacientes com doença reumática	41
Tabela 4. Principais resultados dos estudos incluídos com pacientes com doença reumática	43
Tabela 5. Características dos estudos incluídos com pacientes com doença inflamatória intestinal	55
Tabela 6. Principais resultados dos estudos incluídos com pacientes com doença intestinal inflamatória	56
Tabela 7. Características dos estudos incluídos com pacientes transplantados	59
Tabela 8. Principais resultados dos estudos incluídos com pacientes transplantados	60
Tabela 9. Avaliação do risco de viés e aplicabilidade dos estudos primários (QUADAS-2)	68
Tabela 10. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (AMSTAR)	69
Tabela 11. Probabilidades relacionada à árvore de decisão (IGRA)	73
Tabela 12. Probabilidades relacionada à árvore de decisão (PPD)	73
Tabela 13. Probabilidades de transição (artrite reumatoide)	73
Tabela 14. Probabilidades de transição (transplantados – órgãos sólidos)	74
Tabela 15. Probabilidades de transição (insuficiência renal)	74
Tabela 16. Probabilidades de transição (doença inflamatória intestinal)	74
Tabela 17. Custo dos testes diagnósticos	75
Tabela 18. Custo de medicamentos e recursos de saúde	75
Tabela 19. Custo da quimioprofilaxia	76
Tabela 20. Tratamento da tuberculose ativa	76
Tabela 21. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes com artrite reumatoide	78
Tabela 22. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em transplantados de órgão sólidos	78
Tabela 23. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes com insuficiência renal	79
Tabela 24. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes com doença inflamatória intestinal	80
Tabela 25. Market share após a incorporação de IGRA	82
Tabela 26. Estimativa do número de pacientes elegíveis em cada população	83
Tabela 27. Impacto orçamentário (artrite reumatoide)	83
Tabela 28. Impacto orçamentário (transplantados)	83
Tabela 29. Impacto orçamentário (insuficiência renal)	84
Tabela 30. Impacto orçamentário (doença inflamatória intestinal)	84

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Acrônimo PICOS.	26
Quadro 2. Recomendação e nível da evidência de acordo com o sistema GRADE.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLA

Sigla/Abreviatura	Significado
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
CDC	<i>Centre for Disease Control and Prevention</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
ELISPOT	Ensaio por imunoabsorção ligado a enzima de pontos
ESRD	Doença renal em estágio final (<i>end stage renal disease</i>)
IC	Intervalo de confiança
IGRA	Teste de liberação de interferon-gama (<i>interferon-gamma release assay</i>)
ILTB	Infecção latente da tuberculose
INH	Isoniazida
IQR	Intervalo interquartil
MBNT	Micobactéria não tuberculose
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MTb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPD	Teste tuberculínico (<i>purified protein derivative</i>)
PY	Pessoas-ano (<i>persons-year</i>)
QFT	QuantiFERON®
QFT-GIT	QuantiFERON® Gold-In-Tube
TB	Tuberculose
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

RESUMO EXECUTIVO

Título
Dossiê de valor do teste <i>interferon gamma release assay</i> (IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes com doença renal crônica, doenças reumáticas, doenças intestinais e transplantado.
Especialidade
Reumatologia, infectologia, nefrologia
Descrição da tecnologia
Teste de liberação de interferon-gama – ensaio <i>in vitro</i> que quantifica a liberação de interferon-gama por células T sensibilizadas com o antígeno da MTb.
Mecanismo de ação
Os IGRAs quantificam (in vitro) a resposta imune celular dos linfócitos T CD4+ e CD8+ à antígenos específicos (ESAT-6/CFP-10) do MTb, através da detecção da citocina interferon-gama liberada por essas células.
Justificativa
O teste padrão (PPD) para detecção de tuberculose latente apresenta algumas limitações nos seus desfechos de acurácia, principalmente para pacientes imunocomprometidos, sendo necessárias outras alternativas para o diagnóstico de ILTB.
População-alvo
Pacientes imunocomprometidos (doença renal crônica, doenças reumáticas, doenças intestinais e transplantados) e candidatos a terapia biológica.
Descrição da evidência científica clínica
Extenso corpo de evidências mostra que os pacientes podem se beneficiar do teste IGRA para detecção de ILTB, visto que o mesmo pode apresentar benefícios com relação à acurácia e capacidade de predição de desenvolvimento de TB ativa, em comparação ao PPD. Além disso, o grau de imunocomprometimento do paciente influencia menos no teste IGRA do que no PPD.
Análise de custo-efetividade
A análise de custo-efetividade com horizonte temporal de cinco anos mostrou que para pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos e com doenças inflamatórias intestinais, houve o mesmo benefício clínico entre os testes e custo incremental de apenas R\$ 360 e R\$ 150 com IGRA, respectivamente. Para pacientes reumáticos e com insuficiência renal, o benefício incremental entre os testes foi pequeno, no entanto o custo incremental com IGRA foi de apenas R\$ 352 e R\$ 223, respectivamente.
Análise de impacto orçamentário
Houve incremento de custo com a incorporação de IGRA como ferramenta diagnóstica para detecção de infecção latente de tuberculose, variando de acordo com cada condição de saúde. No entanto, ao analisar o custo incremental por paciente, observa-se que o custo adicional dessa incorporação pode ser considerado baixo.

1. DESCRIÇÃO CLÍNICA

Estima-se que um quarto da população apresenta tuberculose latente, sendo que os pacientes imunocomprometidos apresentam maior risco de desenvolvimento de tuberculose ativa a partir da infecção latente e nessa população, o teste de PPD apresenta acurácia diminuída. Existe a necessidade de utilização de testes mais apropriados para detecção de infecção latente de tuberculose em pacientes imunossuprimidos.

1.1 Tuberculose

A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) é um problema global de saúde pública¹. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a tuberculose (TB) é a doença infecciosa responsável pela maior taxa de mortalidade do mundo. Em nível mundial, 10,4 milhões de pessoas já tiveram tuberculose e 1 milhão de pessoas já morreram em decorrência da mesma². É considerada desde 1993 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma emergência global.

Embora seja observada uma diminuição na incidência anual de TB no mundo, a velocidade de diminuição não é suficiente para atingir a meta estabelecida pela OMS de redução da incidência para 10 casos a cada 100 mil habitantes até 2035³.

A melhoria dos métodos diagnósticos da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) e o tratamento eficaz desta condição, paralelo ao diagnóstico precoce e monitoramento do tratamento da TB ativa¹, são fundamentais para atingir a meta proposta pela OMS⁴.

Estima-se que um quarto da população mundial esteja infectada por MTb, sem necessariamente apresentar a manifestação da tuberculose ativa, podendo permanecer saudável por diversos anos sem transmitir o bacilo^{5,6}.

Assim, a ILTB é definida como um estado de resposta imune persistente à estimulação por antígenos da MTb sem evidência de tuberculose ativa clinicamente manifestada⁷. Os indivíduos com ILTB não transmitem o bacilo, mas possuem um risco estimado de 5-10% para o desenvolvimento de TB ativa, com a maioria dos casos ocorrendo nos primeiros cinco anos após a infecção inicial^{8,9}. Esse risco de progressão é ainda maior em crianças mais novas e em indivíduos imunocomprometidos¹⁰⁻¹⁴.

A detecção precoce de ILTB é uma das estratégias de controle da tuberculose, devido a esta detecção permitir a incorporação de tratamento profilático para os infectados, minimizando a progressão de TB ativa, e assim, interferindo na cadeia de transmissão. Estudos demonstram que o tratamento profilático da ILTB, isoladamente, possui uma efetividade de 60% a 90% na prevenção da progressão para TB ativa^{7,15,16}. Assim, o diagnóstico preciso e

precoce e o tratamento correto da ILTB são fundamentais para o controle mundial da infecção por MTb, pois indivíduos que desenvolvem TB ativa são capazes de transmitir a doença^{1,7,9-11,14,17,18}.

1.2 Epidemiologia de tuberculose no Brasil

A tuberculose ainda é um problema importante de saúde mundial, sendo que em 2019 a estimativa mundial foi de 10 milhões de pessoas que desenvolveram tuberculose e 1,2 milhões que morreram devido a essa infecção.

Em relação ao Brasil, o país ainda permanece entre os 30 países com maior número de pacientes com tuberculose. Em 2020, 66.819 novos casos foram diagnosticados com tuberculose, o que representa uma taxa de incidência de 31,6 casos a cada 100 mil habitantes, enquanto em 2019, foram diagnosticados 73.864 casos novos de tuberculose, com um a incidência de 35 casos de 100 mil habitantes. Ainda, em 2019 estimou-se que houve 4,5 mil óbitos, representando um coeficiente de 2,2 óbitos por 100 mil habitantes.

Observa-se na Figura 1 que entre o período de 2011 a 2016 apresentou uma tendência de queda média anual do coeficiente de incidência anual. No entanto, o período de 2017 e 2018 mostrou aumento nesse coeficiente em relação ao período de 2014 a 2016 e em 2020, período da pandemia do Covid-19, houve uma queda acentuada, mudando de 37,4 para 31,6 por 100 mil habitantes¹⁹.

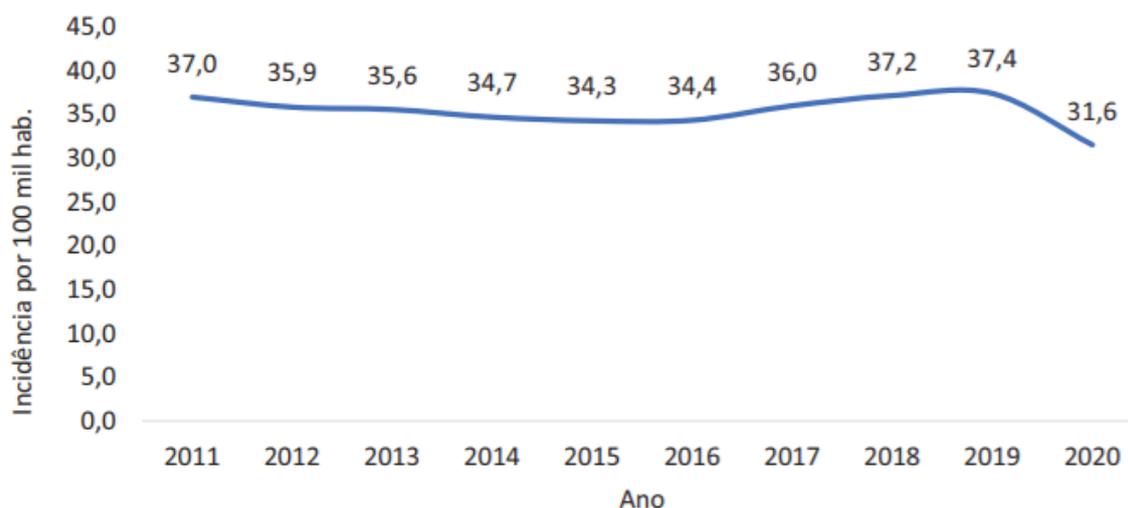


Figura 1. Incidência de tuberculose no Brasil
Fonte: Original de Boletim Epidemiológico 2021¹⁹

Além disso, ao estratificar por regiões, nota-se que há uma alta heterogeneidade no país, com maior taxa de incidência de TB (>51 casos/100 mil habitantes) no Rio de Janeiro, Amazonas e Acre.

1.3 Diagnóstico de ILTB

1.3.1 Recomendações internacionais

Dentre os testes de diagnóstico, há atualmente disponível o teste tuberculínico (TT) que é do tipo hipersensibilidade tardia, representando a reação a um hapteno, mediada por células T. A hipersensibilidade é evidenciada pela presença de endureção cutânea no local da injeção, usando a técnica intradérmica de Mantoux. Após 48-96 horas é realizada a leitura sendo o resultado registrado em milímetros. O resultado positivo é definido por diâmetro maior ou igual a 5 mm. No Brasil, a tuberculina utilizada é o PPD (derivado proteico purificado) RT23 na dose de 0,1 mL, que contém duas unidades de tuberculina^{20,21}.

Contudo o PPD se limita por haver uma alta probabilidade de os pacientes não retornarem para fazer a leitura do teste PPD, a vacinação BCG prévia ou reação cruzada com outra micobactéria não tuberculose ou história prévia de infecção não tuberculosa poder comprometer os resultados. Além disso, para a execução deste teste de diagnóstico, é necessário a administração adequada e a leitura cuidadosa do teste cutâneo, sendo portanto fundamental a padronização do procedimento, treinamento da equipe e supervisão. Embora o teste cutâneo PPD seja comumente usado a nível mundial, sua interpretação é desafiadora²¹. Ainda, um aspecto importante consiste na disponibilidade do teste a nível de mercado, sabe-se que já houve escassez da disponibilização do produto, comprometendo o diagnóstico de ILTB.

Ainda, em alguns casos podem ocorrer resposta inadequada ou nenhuma reação à proteína da tuberculina na presença de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (reações falso-negativas) devido a resposta inadequada de células T ou anergia cutânea secundária à imunossupressão ou diminuição natural; infecção recente de tuberculose (menos de 8 semanas de exposição); doença viral recente ou vacinação com vírus vivo recente, e administração ou leitura inadequada do teste.

A **diretriz da OMS de 2019** estabeleceu que o teste de liberação de interferon-gama (*interferon gamma release assay* -IGRA) e o teste tuberculínico (*purified protein derivative* - PPD) possuem recomendação de uso para o diagnóstico da infecção²².

Além da recomendação, a OMS incorporou o teste IGRA na atualização da lista de testes de diagnóstico *in vitro* essenciais para ampliar a cobertura universal à saúde, direcionar emergências em saúde e fomentar melhora na saúde da população. O teste IGRA foi incorporado nesta lista para diagnóstico de tuberculose latente²³.

Nos Estados Unidos, o **Center for Disease Control and Prevention (CDC)** também recomendou ambos os testes – IGRA e PPD – para o diagnóstico da ILTB. A realização de IGRA é considerada preferível em pacientes com baixo índice de retorno para leitura de PPD e em pessoas que tenham recebido BCG (*bacilo de Calmette-Guérin*) como vacina ou tratamento antineoplásico²⁴.

De acordo com o **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)**, os testes IGRA possuem uma série de vantagens quando comparados ao PPD, pois apresentam

melhor capacidade de detectar a real resposta imunológica do paciente ao bacilo, especialmente em populações que já tenham sido expostas à outras micobactérias ou a BCG; a necessidade de apenas uma visita do paciente ao laboratório, ao contrário do PPD, que requer retorno do paciente para a leitura final, o que aumenta a probabilidade de atingir o diagnóstico final; a redução de possíveis variações interpessoais no resultado, uma vez que o teste é realizado totalmente *in vitro*; e a rapidez na realização do teste²⁵.

A agência de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) do **Canadá (CADTH)** realizou revisão sistemática da literatura e de diretrizes, apontando que o teste IGRA é mais específico do que PPD para pacientes que receberam a vacina BCG e para pacientes imunocomprometidos. Além disso, a revisão aponta para uma indicação das diretrizes em recomendar IGRA como um teste confirmatório para casos de PPD positivo ou indivíduos imunocomprometidos com PPD negativo e suspeita de falso negativo ²⁶.

A agência de ATS do Reino Unido (**NICE**) recomenda a utilização de IGRA em conjunto ao PPD em pacientes gravemente imunocomprometidos e, para pacientes imunocomprometidos é recomendado ou apenas IGRA ou IGRA em conjunto ao PPD²⁷.

1.3.2 Cenário brasileiro

Historicamente, o PPD era o único meio para o diagnóstico de ILTB²⁸, mas apresenta diversas limitações como reação cruzada com a vacina BCG e micobactérias não tuberculosas (MBNT), relato de anergia/ resultados falsos negativos em pacientes imunocomprometidos, risco de erro na mensuração do tamanho da endureção cutânea e necessidade de duas etapas para conclusão do exame (aplicação intradérmica e leitura após 48-72 horas), dentre outras^{1,12,14,18,29,30}.

1.4 Necessidades médicas não atendidas e estratégias para controle de tuberculose no Brasil

A OMS lançou em 2017 a Estratégia para o Fim da Tuberculose. As metas são, até o final de 2035, reduzir o coeficiente de incidência em 90% e o de mortalidade em 95%, comparados aos de 2015³¹.

No Brasil, o Ministério da Saúde desenvolveu o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose, no qual constam três pilares nas quais as ações deverão ser centradas: prevenção e cuidado integrado centrado no paciente com tuberculose; políticas arrojadas e sistema de apoio; e intensificação da pesquisa e inovação³¹.

No primeiro pilar, ressalta-se o objetivo de intensificar as ações de prevenção por meio de diversas estratégias voltadas para detecção e tratamento da ILTB, como

implementação de vigilância da ILTB, ampliação do diagnóstico e tratamento e incorporação de novas tecnologias³¹.

Principalmente com a crescente importância da coleta sistemática de dados clínicos e de custos na gestão de doenças e tratamentos, salienta-se que a vigilância da ILTB poderia ser auxiliada por meio da incorporação de testes diagnósticos cujo resultado possa ser enviado eletronicamente para bancos de dados.

No segundo pilar, a disponibilização de insumos para o diagnóstico de ILTB é uma estratégia para se conseguir fomentar ações para garantir a realização das atividades de cuidado e prevenção da doença com recursos adequados³¹. Finalmente, no terceiro pilar, a incorporação de novas tecnologias diagnósticas de maneira oportuna é uma estratégia para aprimorar o controle da TB no Brasil³¹.

2. TESTE DE LIBERAÇÃO DE INTERFERON-GAMA

O teste IGRA quantifica a liberação de interferon-gama por células T sensibilizadas com o antígeno da MTb. O IGRA apresenta diversas vantagens no diagnóstico de ILTB, como não sofrer interferência da vacina BCG, ser realizado em amostra de sangue total, necessitar de apenas uma visita além da facilidade de implementação e padronização em laboratórios.

Através de uma amostra de sangue periférico, os IGRAs quantificam (*in vitro*) a resposta imune celular dos linfócitos T CD4+ e CD8+ à antígenos específicos (ESAT-6/CFP-10) do MTb, através da detecção da citocina interferon-gama liberada por essas células. Existem dois tipos de teste IGRA disponíveis no Brasil, o QuantiFERON e o T-SPOT, que diferem em relação à técnica para mensuração de interferon-gama. Enquanto o QuantiFERON®-TB Gold (QFT®) e o QuantiFERON-TB® Gold Plus (QFT®-Plus), assim como as versões anteriores desses testes, utilizam o ensaio de imunoabsorção enzimática (*enzyme linked immunosorbent assay* - ELISA) para mensuração dos níveis de interferon-gama, o teste T-SPOT.TB® usa o ensaio *immunospot* ligado à enzima (*enzyme linked immunospot* - ELISPOT)^{12,30}.

Como dito anteriormente, **os IGRAs possuem vantagens em relação ao PPD**, tais como ausência de reação cruzada com a vacina BCG e MBNT, realização do teste em um único momento, não exposição do paciente diretamente ao antígeno e facilidade de implementação e padronização em laboratórios^{10,14,18,30}. Contudo, para a detecção de ILTB, ambos os testes costumam ser utilizados em conjunto e associados a um exame clínico. Neste momento, ainda não há um padrão-ouro definido para o diagnóstico de ILTB^{10,13}. Além disso, nenhum dos testes atuais conseguem diferenciar ILTB de infecção ativa¹⁸.

A comparação da acurácia dos IGRAs com o PPD no diagnóstico da ILTB, bem como da possível capacidade de prever progressão para TB ativa, tem sido escopo de estudos realizados em populações com condições clínicas e aspectos epidemiológicos distintos^{11,12,14,32}. Na ausência de um teste padrão-ouro para ILTB, a presença de TB ativa é comumente usada como um desfecho substituto para avaliar o desempenho dos IGRAs³⁰. Ademais, fatores como a utilização de testes "*in-house*" nos estudos, variações na prevalência de TB nas populações estudadas (países com alta, média e baixa carga de infecção por TB), análise de diferentes subpopulações (imunocomprometidos, crianças, contatos de casos de TB ativa), *status* de vacinação com BCG e falta de um seriamento dos testes ao longo do seguimento dos estudos também parecem influenciar na discordância das evidências disponíveis em relação à capacidade desses testes em prever o risco de progressão para TB ativa e até mesmo em relação à acurácia para o diagnóstico de ILTB^{1,10,13,30,33}. Portanto, a principal questão a ser respondida é como os IGRAs poderiam diferenciar os pacientes com ILTB que progredirão para

TB ativa daqueles que não e, ainda mais, se essa distinção seria mais apurada do que a do PPD.

2.1. Descrição da tecnologia

O teste IGRA é um teste de diagnóstico *in vitro* para detecção da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). O teste usa uma combinação de peptídeos que simulam as proteínas ESAT-6 e CFP-10 para estimular células em sangue total heparinizado. O teste analisa a resposta imune mediada por células à peptídeos que simulam as proteínas da micobactéria. Essas proteínas, ESAT-6 e CFP-10, estão ausentes em todas as cepas da BCG e da maioria das micobactérias não-tuberculosas com exceção de *M. kansasii*, *M. szulgai* e *M. marinum*. Indivíduos infectados por MTB geralmente possuem linfócitos em seu sangue que reconhecem esses e outros antígenos das micobactérias. Este processo de reconhecimento envolve a produção e secreção da citocina IFN-alfa. A detecção e subsequente quantificação de IFN-alfa por ensaio imunoenzimático (ELISA) constitui a base desse teste.

O teste IGRA deve ser utilizado em conjunto com a avaliação de riscos, radiografia e outras avaliações médicas e de diagnóstico.

2.2. Indicação

O teste é indicado para a detecção de tuberculose latente em pacientes em risco.

2.3. Componentes

Os componentes do teste de liberação de INF- α encontram-se listados na Figura 2. O kit é composto pelos quatro diferentes tubos de coleta de sangue, além do material para realização de ELISA.

Além desse kit e dos equipamentos e material adicional para coleta de sangue do paciente, os materiais necessários e não fornecidos são:

- Tubo de coleta de sangue de heparina de lítio (opcional)
- Estufa que atinja $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ e mantenha a temperatura estável. CO_2 não necessário;
- Pipetas de calibradas de volume variável para o fornecimento de $10\text{ }\mu\text{l}$ a $1000\text{ }\mu\text{Ç}$ com pontas descartáveis;
- Pipeta multicanal calibrada com capacidade para fornecer entre $50\text{ }\mu\text{l}$ e $100\text{ }\mu\text{l}$ com pontas descartáveis. (opcional);
- Agitador de microplacas;
- Água deionizada ou destilada (2L);

- Lavadora de microplacas (recomendada lavadora automática);
- Leitor de microplacas equipado com filtro de 450 nm e filtro de referência de 620 a 650 nm.

Tubos de colheita sanguínea*		200 tubos	Embalagem individual para paciente
Ref. ^a		622526	622222
Número de testes/embalagem		50	10
QuantifERON Nil Tube (tubo de Nil) (tampa cinzenta, anel branco)	Nil	50 tubos	10 tubos
QuantifERON TB1 Tube (tubo TB1) (tampa verde, anel branco)	TB1	50 tubos	10 tubos
QuantifERON TB2 Tube (tubo TB2) (tampa amarela, anel branco)	TB2	50 tubos	10 tubos
QuantifERON Mitogen Tube (tubo de mitógeno) (tampa púrpura, anel branco)	Mitogen	50 tubos	10 tubos
Bula dos tubos de colheita sanguínea QFT-Plus		1	1
Componentes do ELISA[†]			Kit ELISA de 2 placas
Ref. ^a			622120
Tiras de microplaca (12 x 8 poços) revestidos com anticorpo monoclonal de murino anti-humano IFN-γ			2 conjuntos de tiras de microplaca de 12 x 8 poços
IFN-γ Standard, lyophilized (Padrão IFN-γ liofilizado) (contém IFN-γ humano recombinante, caseína bovina, Timerosal com 0,01% peso/volume)			1 x frasco (8 UI/ml quando reconstituído)
Green Diluent (Dilúente Verde) (contém caseína bovina, soro normal de rato, Timerosal com 0,01% peso/volume)			1 x 30 ml
Conjugate 100x Concentrate, lyophilized (Concentrado 100x de Conjugado liofilizado) (HRP de IFN-γ murino anti-humano, contém Timerosal com 0,01% peso/volume)			1 x 0,3 ml (quando reconstituído)
Wash Buffer 20x Concentrate (Concentrado 20x de tampão de lavagem) (pH 7,2, contém fracção volúmica de 0,05% de ProClin® 300)			1 x 100 ml
Enzyme Substrate Solution (Solução de substrato de enzimas) (contém H ₂ O ₂ , Tetrametilbenzidina 3,3', 5,5')			1 x 30 ml
Enzyme Stopping Solution (Solução de paragem de enzimas) (contém 0,5 M de H ₂ SO ₄)			1 x 15 ml
Bula do QFT-Plus ELISA			1

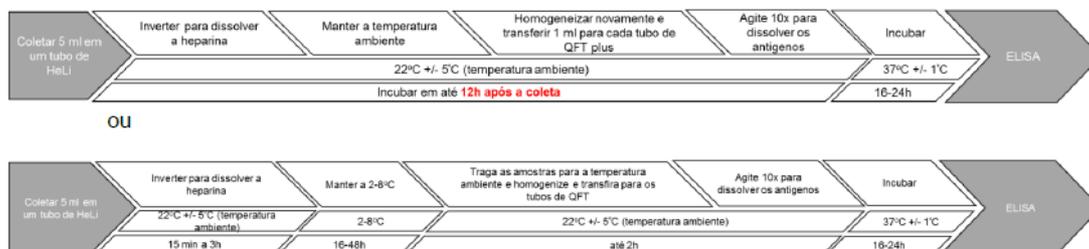
Figura 2. Componentes do ensaio de liberação de IFN-α.

2.4. Instrução de uso

A coleta da amostra do teste IGRA pode ser feita de duas formas:

1. **Coleta em tubo com heparina de lítio (Figura 3):** a coleta da amostra de sangue total (5mL) é feita por venipunção simples e segue as práticas comuns de flebotomia do

laboratório. Quando coletada em tubo de heparina de lítio, a amostra pode ser transportada/mantida por até 12 horas em temperatura ambiente ou até 53 horas se transportada/mantida em refrigeração de 2 a 8°C. Após este período, 1 ml da amostra deve ser transferida para cada um dos quatro tubos específicos do teste IGRA e incubados conforme explicado a seguir.



- Procedimentos possíveis:

1	Tempo	até 12 horas		16-24h		
	Procedimentos	Coletar em tubos de heparina de lítio e enviar a amostra para o lab	Transferir a amostra para os tubos de QFT e colocar na incubadora no lab	Incubar a 37°C no lab		
2	Tempo	até 53 horas após a coleta			16-24h	
		15min – 3h	16-48h	até 2h		
		Coletar em tubos de heparina de lítio	Armazenar e enviar as amostras para o lab a 2-8°C	Transferir a amostra para os tubos de QFT e colocar na incubadora		Incubar a 37°C no lab

Figura 3. Coleta em tubo único.

- A coleta da amostra de sangue total também pode ser feita diretamente nos tubos de coleta sanguínea específicos para o teste IGRA e estes podem ser mantidos a temperatura ambiente por até 16 horas antes de iniciar a etapa de incubação a 37°C (Figura 4).

Os quatro tubos específicos do teste são: tubo Nil – controle negativo, tubo TB1 com os antígenos ESAT-6 e CFP-10 para estimulação de linfócitos T CD4+, tubo TB2 com os antígenos ESAT-6 e CFP-10 para estimulação de linfócitos T CD4+ e linfócitos T CD8+ e tubo Mitógeno – controle positivo.

Após um período de incubação a 37°C de 16 a 24 horas, os tubos são centrifugados, o plasma é removido e a quantidade de IFN-α (UI/ml) é medida pelo método de ELISA.



- Procedimentos possíveis:

1	Tempo	até 16 horas	16-24h	até 3 dias
	Procedimentos	Colocar os tubos coletados na incubadora	Incubar a 37°C no local de coleta	Enviar as amostras incubadas para o lab
2	Tempo	até 16 horas	16-24h	
	Procedimentos	Enviar os tubos coletados para o lab	Incubar a 37°C no lab	

Figura 4. Coleta diretamente nos tubos do teste IGRA.

O tubo de mitógeno é utilizado como um controle positivo. Isso poderá ser importante caso existam dúvidas quanto ao estado imunológico do indivíduo. O tubo de mitógeno serve também como controle da manipulação e incubação corretas do sangue.

O tubo Nil ajusta-se aos efeitos de fundo (por ex., níveis excessivos de IFN- α circulante ou presença de anticorpos heterofilos). O nível de IFN- α do tubo Nil é subtraído dos níveis de IFN- α dos tubos de antígeno de TB e de mitógeno. Os resultados indeterminados podem ocorrer se a resposta do tubo mitógeno subtraída da resposta do tubo Nil for menor que 0,5 UI/ml ou o tubo mitógeno for maior que 8UI/ml. Este padrão pode ocorrer como consequência de linfócitos insuficientes, atividade reduzida dos linfócitos devido a manuseamento inadequado da amostra, preenchimento/mistura incorreta do tubo de mitógeno ou incapacidade de os linfócitos do paciente produzirem IFN- α . O resultado é positivo para tuberculose latente se qualquer um dos tubos TB1 ou TB2, ou os dois apresentarem resultado maior que 0,35 e controles válidos. O resultado é negativo para tuberculose latente se os 2 tubos TB1 e TB2 derem resultados inferior a 0,35 e controles válidos.

O tempo necessário para executar o ensaio IGRA é estimado abaixo:

- Incubação a 37 °C de tubos de sangue: 16 a 24 horas
- ELISA: aprox. 3 horas para uma placa ELISA (22 indivíduos)

Totalizando menos de 1 hora de trabalho. Adicione 10 a 15 minutos para cada placa extra.

2.5. Domínio operacional

2.5.1. Fatores humanos e treinamento

No momento da implementação do teste, os usuários devem ser treinados pelo fabricante. No entanto, o próprio laboratório pode promover o treinamento de novos colaboradores a qualquer tempo sem prejuízo da execução do teste, pois não se trata de metodologia complexa. O treinamento oferecido pelo fabricante é realizado em duas etapas: 1. A coleta, quando realizada nos tubos específicos do kit, direcionada a equipe de técnicos que realizará a coleta da amostra. O treinamento tem duração de 1 (uma) hora e é realizado remotamente; 2. O teste de ELISA, direcionada a equipe do laboratório que processará as amostras e realizará o teste. No treinamento as amostras de plasma são analisadas pelo método de ELISA e, o treinamento tem duração de pelo menos 5 (cinco) horas. O conhecimento pode ser replicado entre os usuários para o treinamento de novos colaboradores; embora os fabricantes se disponibilizem a oferecer treinamentos para novos usuários e re-treinamentos das equipes se o cliente julgar necessário.

Quando a coleta da amostra é feita em tubos genéricos com heparina de lítio, não há necessidade de treinamento específico de coleta e a amostra deve entrar no fluxo normal de coleta de sangue do laboratório.

2.5.2. Armazenamento, manutenção e descarte

1. Tubos de coleta sanguínea

- Armazene os tubos de coleta sanguínea entre 4 °C e 25 °C.

2. Reagentes do kit

- Armazene os reagentes do kit entre 2 °C e 8 °C.
- Mantenha a solução de substrato de enzimas sempre protegida de luz solar direta.

3. Reagentes reconstituídos e não utilizados

- O padrão reconstituído do kit pode ser guardado durante 3 meses, se a temperatura for de 2 a 8 °C.
- Anote a data na qual o padrão do kit foi reconstituído.
- Uma vez reconstituído, o Concentrado 100x de Conjugado não utilizado tem de ser novamente armazenado entre 2 e 8 °C e tem de ser utilizado no prazo de 3 meses.
- Anote a data na qual o conjugado foi reconstituído.
- O conjugado funcional tem de ser utilizado num prazo de 6 horas após a preparação.
- O tampão de lavagem funcional pode ser armazenado a temperatura ambiente durante 2 semanas.

2.5.3. Fatores de risco relacionados ao uso do equipamento médico-assistencial

Quando trabalhar com substâncias químicas, use sempre um jaleco de laboratório adequada, luvas descartáveis e óculos de proteção. Para mais informações, consulte as fichas de dados de segurança (SDS) apropriadas; estas estão disponíveis online no formato compacto e prático PDF em www.qiagen.com/safety, No site estão disponíveis a SDS de cada kit e componente para visualização e impressão.

As seguintes advertências de precaução e de perigo aplicam-se aos componentes do teste:

1. **QuantiFERON Conjugate e QuantiFERON IFN- α Standard** - contém ácido bórico. Pode prejudicar a fertilidade ou o feto. Em caso de exposição ou suspeita de exposição: consultar um médico. Obter instruções específicas antes da utilização.
2. **QuantiFERON Enzyme Stopping Solution** - contém ácido sulfúrico. Provoca queimaduras graves na pele e danos oculares. Pode ser corrosivo para metais. Em caso de contato com os olhos enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Remover lentes de contato, se presentes e se forem de remoção fácil. Retomar enxague. Em caso de contato com a pele (ou cabelo) remover/despir imediatamente todo o vestuário contaminado. Enxaguar a pele com água/tomar ducha. Contatar imediatamente um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico.
3. **QuantiFERON Enzyme Substrate Solution** - Provoca irritação cutânea ligeira. Em caso de irritação cutânea: consulte um médico.
4. **QuantiFERON Green Diluent** - contém: 5-Hidroxi-1-(4-sulfofenil)-4-(4-(sulfofenil)azo)pirazole-3-carboxilato de trissódio. Pode provocar uma reação alérgica na pele. Despir o vestuário contaminado e lavar antes de voltar a utilizar. Em caso de irritação ou erupção cutânea: consultar um médico.
5. **QuantiFERON Wash Buffer 20x Concentrate** – contém mistura de 5-cloro-2-metil-4-isotiazolina-3-ona e 2-metil-2H-isotiazole-3-ona (3:1). Pode provocar uma reação alérgica na pele.

Para todos os compostos descritos, deve-se eliminar o conteúdo/recipiente numa central de eliminação de resíduos homologada. Os compostos devem ser armazenados em local seguro e devem ser manipulados com uso de luvas, vestuário, óculos e máscara de proteção.

Manuseie o sangue e o plasma humanos como sendo potencialmente infecciosos. Respeite as diretrizes relevantes relativas ao manuseamento de sangue e de seus produtos. Elimine as amostras e os materiais que entrem em contato com sangue ou seus produtos em conformidade com a legislação local.

Informações adicionais

Fichas de dados de segurança: www.qiagen.com/safety

- A execução do teste de maneira diferente daquela apresentada em bula pode produzir resultados errados. Leia as instruções cuidadosamente antes da utilização.
- Não utilize o kit se qualquer um dos frascos de reagente apresentar sinais de dano ou vazamento antes da utilização.
- Não misture nem utilize as tiras de microplaca, o IFN- α padrão, o diluente verde, ou o concentrado 100x de conjugado de diferentes lotes de kits QFT-Plus. Os outros reagentes (concentrado 20x de tampão de lavagem, solução de substrato de enzimas e solução de paragem de enzimas) podem ser trocados entre kits contanto que os reagentes estejam dentro do seu período de validade e que os detalhes do lote sejam registados. Elimine os reagentes e amostras biológicas não utilizados em conformidade com a legislação em vigor.
- Não utilize os tubos de coleta sanguínea QFT-Plus ou o kit ELISA QFT-Plus após a data de validade.

Certifique-se de que o equipamento laboratorial foi calibrado e homologado para utilização.

2.6. QuantiFERON – TB Plus

A nova versão do teste, QuantiFERON-TB Plus (QFT-Plus), chegou ao mercado brasileiro em 2017 e sua adoção global ocorreu entre 2017 e 2018. Por ser recente, ainda não observamos uma extensa gama de publicações usando esta versão do teste.

O QFT-Plus utiliza os mesmos princípios e os mesmos procedimentos técnicos da tecnologia da versão anterior, no entanto, é otimizado com antígenos específicos da tuberculose que estimulam a resposta de ambas as células T CD8+ e T CD4+.

O teste contém dois tubos de antígeno (TB1 e TB2) para a detecção de respostas imunes adaptativas na infecção por TB ou em indivíduos infectados por TB. Enquanto o tubo TB1 foi projetado para medir a resposta do interferon-gama dos linfócitos T CD4+ auxiliares, o tubo TB2 foi projetado para medir as respostas dos linfócitos T CD4+ auxiliares e CD8+ citotóxicos. A diferença entre o tubo TB1 e o tubo TB2 foi assumida como sendo um substituto da resposta isolada de células T CD8+.

Estudos anteriores reportaram respostas de células T CD8+ específicas para *M. tuberculosis* mais altas na doença ativa da tuberculose e naqueles com exposição recente ao *M. tuberculosis* quando comparados a ILTB. Além disso, células T CD8+ produtoras de interferon-gama foram detectadas em indivíduos com tuberculose ativa com co-infecção com HIV e crianças com TB doença³⁴.

O novo teste apresenta uma maior especificidade e mantém a mesma sensibilidade que a versão anterior. Adicionalmente, o aumento da produção de interferon-gama ocasionado

pela estimulação combinada de células T CD4+ e células T CD8+ observado no novo tubo de antígeno (TB2) pode ser vantajoso para melhorar a acurácia do teste em pacientes com baixas contagens de células T CD4+³⁴.

Barcellini e colaboradores³⁴ foram os primeiros a publicarem um estudo comparativo entre QFT-GIT e QFT-Plus em indivíduos contatos. Neste trabalho, 119 indivíduos contatos de casos de TB ativa foram submetidos a avaliação com PPD, QFT-GIT e QFT-Plus. A concordância geral entre QFT-Plus e QFT-GIT foi alta, com concordância de kappa de 0,8. Resultados discordantes foram encontrados em 12 indivíduos com resultados de QFT-GIT negativos e QFT-Plus positivos. Ao analisar os marcadores de exposição à TB e resultados dos testes, o tempo médio em contato com o caso índice foi o fator de risco mais fortemente associado à positividade em cada um dos testes.

Contatos que reportaram ficar mais do que 12 horas por dia com o caso índice apresentaram probabilidade significativamente maior de serem positivos para ambos os testes quando comparados aos contatos que relataram convívio de 1 a 4h por dia com o caso índice.

Os autores do estudo concluíram que o QFT-Plus realmente ofereceu maior sensibilidade; a diferença entre TB2 e TB1 foi maior em pacientes com baciloscopia positiva [tuberculose pulmonar] em comparação a pacientes com baciloscopia negativa e que a dupla estimulação de linfócitos T CD4+ e linfócitos T CD8+ pode para melhorar a precisão do ensaio em pacientes com baixa contagem de T CD4+.

No Japão, Yi et al³⁵ concluíram que a performance do QFT-Plus foi tão acurada como sua versão anterior em pacientes com TB confirmada por cultura e pacientes sem infecção; e a nova versão poderá substituir a versão anterior, pois não houve perda de sensibilidade, sendo que a versão atual demonstrou 91.1% vs. 90.7% da versão anterior.

Em pacientes imunocomprometidos, Ryu e colaboradores³⁶ demonstraram que houve um alto grau de concordância entre os resultados do QFT-GIT e QFT-Plus na triagem de ILTB para pacientes imunocomprometidos. As respostas de IFN- α no tubo TB2 do QFT-Plus que contribuíram para a diferença entre QFT-GIT e QFT-Plus, particularmente nos candidatos a transplante de órgão sólido. Através desse achado, especula-se que os candidatos a transplantes de órgãos sólidos tenham células T CD8 + relativamente preservadas que respondem à estimulação do antígeno em comparação aos pacientes nos grupos de terapia com inibidores TNF- α e pacientes candidatos a transplantes de células tronco hematopoiéticas.

Segundo dados do fabricante, a sensibilidade geral do teste QFT-Plus em uma coorte de alto risco foi >95% e apenas 1% dos testes dessa coorte tiveram resultados indeterminados³⁷

3. DOMÍNIO ADMISSIBILIDADE

Os testes de liberação IGRA registrados hoje no Brasil são: QuantiFERON-TB Gold Plus® (Figura 5) com número de registro 1.03.222-5 e o T-Spot (Figura 6) com número de registro 8.01.025-1 .

Consultas			
ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA			
Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde			
Detalhes do Produto			
Nome da Empresa	QIAGEN BIOTECNOLOGIA BRASIL LTDA.		
CNPJ	01.334.250/0001-20	Autorização	1.03.222-5
Produto	QuantiFERON®-TB GOLD Plus (QFT® Plus)		
Apresentação/Modelo			
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.			
Nome Técnico	MYCOBACTERIUM		
Registro	10322250071		
Processo	25351.662450/2015-91		
Origem do Produto	• FABRICANTE: QIAGEN GMBH · ALEMANHA		
Classificação de Risco	III - Classe III: produtos de alto risco ao indivíduo e ou médio risco à saúde pública		
Vencimento do Registro	05/09/2026		

Figura 5. Registro do QuantiFERON-TB Gold Plus® na ANVISA.

Consultas			
ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA			
Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde			
Detalhes do Produto			
Nome da Empresa	VR MEDICAL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS MEDICOS LTDA		
CNPJ	04.718.143/0001-94	Autorização	8.01.025-1
Produto	T-SPOT® TB		
Apresentação/Modelo			
TB.300: 1 x 1 placa de microtitulação: 96 poços, fornecidos como 12 tiras x 8 poços; 2 x 0,8mL de Painel A; 2 x 0,8mL de Painel B; 2 x 0,8mL de controle positivo; 1 x 50 ul de conjugado (200x); 1 X 25mL de substrato BCIP/NBTplus.			
Nome Técnico	MYCOBACTERIUM		
Registro	80102512117		
Processo	25351.382911/2018-22		
Origem do Produto	• FABRICANTE: OXFORD IMMUNOTEC LIMITED · REINO UNIDO		
Classificação de Risco	III - Classe III: produtos de alto risco ao indivíduo e ou médio risco à saúde pública		
Vencimento do Registro	17/09/2028		

Figura 6. Registro do T-Spot TB® na ANVISA.

4. DOMÍNIO CLÍNICO

Após a triagem e elegibilidade, foram encontrados 53 estudos, sendo seis revisões sistemáticas com metanálise, e 47 estudos observacionais avaliando IGRA como teste de diagnóstico para tuberculose latente. Os estudos compararam a acurácia e a predição de desenvolvimento de TB com o teste tuberculínico. Em geral, o extenso corpo de evidências mostra que pacientes com comprometimento renal, doenças reumáticas, doença inflamatória intestinal e transplantados podem se beneficiar do teste IGRA para detecção de ILTB, visto que o mesmo pode apresentar benefícios com relação à acurácia e capacidade de predição de desenvolvimento de TB ativa, em comparação ao PPD. Além disso, o teste IGRA apresenta menores alterações de resultado com o aumento do grau de imunocomprometimento do paciente, em comparação ao PPD.

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde³⁸⁻⁴⁰, os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

4.1. Pergunta científica

Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que este parecer foi norteado pelo seguinte acrônimo PICOS (Quadro 1):

Quadro 1. Acrônimo PICOS.

P	Paciente (<i>patient</i>)	Pacientes com insuficiência renal, doenças reumáticas e inflamatórias intestinais e transplantados
I	Intervenção (<i>intervention</i>)	Testes de liberação de interferon-gama (IGRA)
C	Comparador (<i>comparator</i>)	Teste tuberculínico (prova tuberculínica – PPD)
O	Desfecho (<i>outcome</i>)	Progressão para tuberculose ativa e acurácia na identificação de tuberculose latente
S	Tipo de estudo (<i>study</i>)	Estudos observacionais e revisões sistemáticas da literatura

*Definição de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB): é definida como um estado de resposta imune persistente à estimulação por antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* sem evidência de tuberculose ativa clinicamente manifestada

Dessa forma, foram formuladas as seguintes questões:

1-O uso de IGRA apresenta maior acurácia na detecção de ILTB e assim prevenir o surgimento de casos de TB ativa em comparação ao PPD em pacientes imunocomprometidos?

2-O desempenho de IGRA é influenciado pelo estado de imunocomprometimento dos pacientes?

4.2. Critérios de elegibilidade

Esse documento considerou ensaios clínicos randomizados e não randomizados (independentemente do cegamento), revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, estudos observacionais do tipo coorte e quasi-experimentais, que comparassem a capacidade dos IGRAs em relação ao PPD em identificar ILTB e prever o desenvolvimento de TB ativa. Assim, foram incluídos publicação em português, inglês ou espanhol e textos com publicações completas (excluindo resumos e pôsteres apresentados em congressos).

Foram excluídos estudos realizados em animais ou células, estudos avaliando somente as populações de imigrantes, militares, contatos de casos com TB ativa, artigos trazendo como desfecho apenas a taxa de concordância entre os testes e artigos de opinião ou revisões não sistemáticas da literatura (narrativas).

4.3. Busca nas bases de dados

As bases de dados PubMed, Lilacs e Scopus foram utilizadas para a busca de estudos científicos. Salienta-se que Scopus e Embase compreendem o mesmo universo de publicações⁴¹, com o diferencial de que Scopus inclui literatura cinza, de forma que por estes motivos Embase não foi buscada. As estratégias de busca e o dia da busca utilizadas encontram-se no **Anexo I**.

4.4. Extração de dados e avaliação das evidências

Dados foram extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel® por um único revisor. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram extraídos. Como parte de um processo de validação, os extratos coletados dos estudos foram destacados e registrados em cópias PDF das publicações.

A avaliação do risco de viés e aplicabilidade (adequação entre o estudo primário e a pergunta da revisão sistemática) dos estudos primários foram conduzidas utilizando a ferramenta QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*)⁴². As revisões

sistemáticas foram avaliadas através do AMSTAR 2 checklist - Quality Assessment for Systematic Reviews, uma ferramenta composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A confiança nos resultados é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa⁴³. A avaliação foi conduzida no link https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php.

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde⁴⁰, qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

4.5. Resultados das buscas

A seleção dos estudos foi realizada por dois pesquisadores, de maneira cega, através do programa Rayyan. Inicialmente foi realizada uma triagem inicial através dos títulos e resumos dos estudos encontrados de acordo com os critérios de inclusão. Posteriormente os estudos foram recuperados para análise do texto na íntegra. Por fim, os artigos selecionados foram submetidos ao processo de extração de dados.

Um diagrama PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*)⁴⁴ foi elaborado para ilustrar a seleção e inclusão dos estudos na presente revisão sistemática (Figura 7).

A revisão sistemática identificou 1.276 registros depois de remoção de duplicidades; 1.026 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 197 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra (**Anexo II**). Três estudos foram adicionados por busca manual. Ao final da revisão sistemática foram incluídos para síntese 53 estudos. Desse número total de estudos, 6 eram revisão sistemática e os demais eram estudos observacionais.

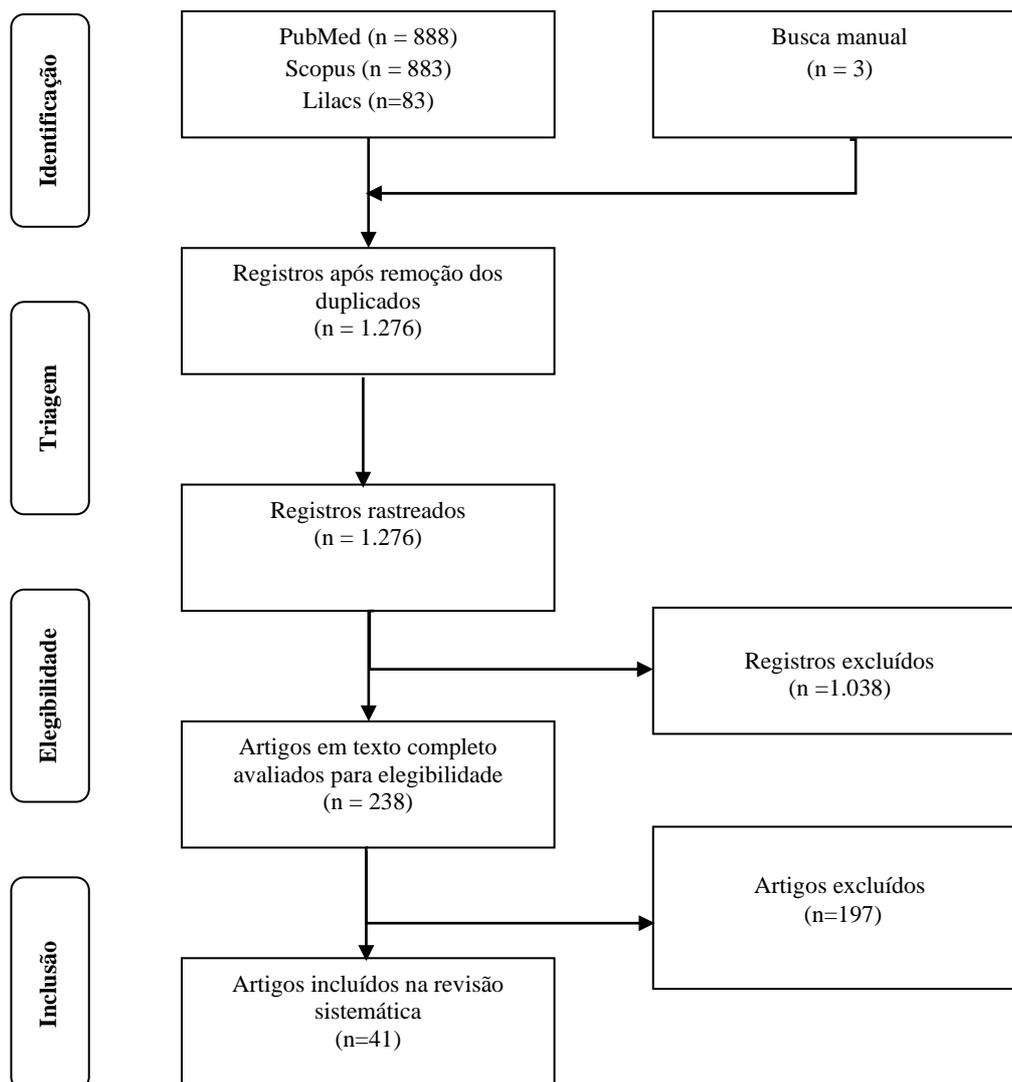


Figura 7. Flowchart da revisão sistemática

De acordo com as populações incluídas nesta RS, foram incluídos 10 estudos avaliando IGRA em pacientes com insuficiência renal, 16 com pacientes com doença reumática, 5 com pacientes com doenças inflamatórias intestinais e 10 com pacientes transplantados.

A evidência científica oriunda dos estudos identificados na revisão sistemáticas será discutida a seguir de acordo com as diferentes populações-alvo, com o objetivo de responder às perguntas propostas, no âmbito de cada população analisada.

4.5.1. Insuficiência renal

As principais características e desfechos dos 10 estudos incluídos com pacientes com insuficiência renal é apresentado na Tabela 1 e na Tabela 2, respectivamente.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos com pacientes com insuficiência renal

Autores	Ano	País	Desenho	População	Intervenção	Comparadores	Desfecho
Al Jahdali et al. ⁴⁵	2013	Arábia Saudita	Estudo prospectivo	200 pacientes com hemodiálise 15 pacientes com TB ativa	IGRA	PPD	Diagnóstico de ILTB e TB
Al Wakeel et al. ⁴⁶	2015	Arábia Saudita	Estudo prospectivo	243 pacientes adultos em diálise (hemodiálise – 181; diálise peritoneal – 62)	IGRA	PPD	Performance do IGRA e do PPD
Dilektasli e Eyuboglu ⁴⁷	2014	Turquia	Estudo prospectivo	74 pacientes com doença renal crônica (diálise peritoneal – 6; hemodiálise 68)	IGRA (T-SPOT)	PPD	Comparar o desempenho diagnóstico de PPD e IGRA em pacientes com ILTB
Ferguson et al. ⁴⁸	2015	-	RSMA	Pacientes em hemodiálise (17 estudos – 2.899 pacientes)	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD	Diagnóstico de ILTB Sensibilidade e especificidade dos testes
Hoffmann et al. ⁴⁹	2010	Suíça	Estudo prospectivo	39 pacientes em hemodiálise Controles: 52 participantes saudios	IGRA	PPD	Diagnóstico de ILTB
Lee et al. ¹²	2009	Taiwan	Estudo de coorte prospectivo	32 pacientes com doença renal em estágio final Controles: 32 pacientes saudáveis, pareados pela idade	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD	1) Performance dos IGRAs e do PPD 2) Desenvolvimento de tuberculose ativa 3) Diagnóstico de ILTB
Passalent et al. ⁵⁰	2007	Canadá	Estudo transversal	203 pacientes com doença renal em estágio final, fazendo hemodiálise	IGRA	1) PPD 2) Painel de especialistas	Diagnóstico de ILTB
Rogerson et al. ⁵¹	2013	-	RSMA	6828 pacientes com doença renal em estágio final	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD	Risco de positividade do teste com fator de risco clínico para TB latente
Seyhan et al. ⁵²	2010	Turquia	Estudo transversal	100 pacientes em hemodiálise	IGRA	PPD	1) Diagnóstico de ILTB 2) Associação com fatores de risco
Seyhan et al. ⁵³	2016	Turquia	Estudo prospectivo	95 pacientes em falência renal crônica, que realizam hemodiálise regularmente Controles: 90 participantes saudios	IGRA	PPD	1) Diagnóstico de ILTB 2) Desenvolvimento de TB

Tabela 2. Principais resultados dos estudos incluídos para pacientes com insuficiência renal

Autores	Resultados	Conclusão
<p>Al Jahdali, 2013 ⁴⁵</p>	<p>Para pacientes com LTBI (Quanti-FERON-TB vs PPD): Positivos: 26 (13%) com PPD e 65 (32,5%) com Quanti-FERON-TB Concordância: 75,5% (k =0,34) Sensibilidade: 0,331 (IC 95% 0,257-0,406) vs 0,123 (0,071-0,175) Especificidade: 0,696 (0,563-0,829) vs 0,848 (0,744-0,952) VPP: 0,785 (IC 95% 0,685–0,885) vs 0,731 (IC 95% 0,560-0,901) VPN: 0,237 (IC 95% 0,165–0,309) vs 0,224 (IC 95% 0,162–0,286) AUC: 0,512 (IC 95% 0,437-0,590) vs 0,486 (IC 95% 0,427-0,544)</p> <p>Para pacientes com TB (n=15) (Quanti-FERON-TB vs PPD) Positivos: 0 (0%) com PPD e 10 (66,7%) Quanti-FERON-TB Concordância: 33,3% (k=0,00) Sensibilidade: 0,667 (IC 95% 0,428-0,905) vs 0,000 (IC 95% 0,000-0,000) Especificidade: 0,675 (IC 95% 0,610-0,740) vs de 0,870 (IC 95% 0,823) VPP: 0,133 (IC 95% 0,056-0,210) vs 0,000 (IC 95% 0,000-0,000) VPN: 0,964 (IC 95% 0,934-0,995) vs 0,921 (IC 95% 0,882-0,959) AUC: 0,671 (IC 95% 0,528-0,814) vs 0,435 (IC 95% 0,300-0,570)</p>	<p>Os autores concluem que a triagem em pacientes em diálise usando o teste QTF em vez do PPD pode ser um método adequado para garantir o diagnóstico precoce de ILTB e, portanto, iniciar a terapia precoce adequada.</p>
<p>Al Wakeel, 2015 ⁴⁶</p>	<p>Pacientes em hemodiálise: Positivo: IGRA+ em 45,3% dos pacientes e PPD+ em 17,4% dos pacientes. Correlação: IGRA+ foi associado com infecção prévia (p=0,009). Insuficiência renal foi associada com IGRA+ (p=0,037) Pacientes com tosse estavam menos propensos a apresentar IGRA- (p=0,023) PPD+ foi associado com infecção prévia (p=0,009), assim como radiografia normal (p=0,008) Acurácia: A sensibilidade de IGRA foi de 91,7%, especificidade de 71,4%, valor preditivo positivo de 19,5% e valor preditivo negativo de 91,1%. A sensibilidade de PPD foi de 63,2%, especificidade de 95,5%, VPP de 51,5% e VPN de 91,1%.</p> <p>Pacientes em diálise peritoneal Positivo: 8,1% apresentaram IGRA+ e PPD+ em 9,8%. Acurácia: IGRA teve sensibilidade de 7,7%, especificidade de 91,8%, VPP de 6,6% e VPN de 92,3% PPD teve sensibilidade de 35,7%, especificidade de 97,9%, VPP de 55,8% e VPN de 93,3%.</p>	<p>Os autores recomendam o uso de QFT combinado com PPD e recomendam o uso de IGRA e PPD no diagnóstico de TB latente</p>
<p>Dilektasli e Eyuboglu, 2010 ⁴⁷</p>	<p>Positivo: PPD vs T-SPOT=68,9% vs 43,2%, p= 0,007, respectivamente Sensibilidade: T-SPOT: 50 (11,8-88,2) e PPD: 66,7 (22,3-95,7) Especificidade: T-SPOT:54,7 (41,7-67,2) e PPD: 32,8 (21,6-45,7) Concordância: 61,4% (κ = 0,25, p = 0,021). Discordância: 37,8%, sendo 57,1% destes eram PPD+/T-SPOT- e 32,1% eram PPD-/T-SPOT Análise multivariada: a presença de IRC e TB ativa foram considerados fatores de risco significativos para T-SPOT. Positividade de TB (OR 2,4, IC 95% 1,1–5,3, p= 0,03 e OR 5,4, IC 95% 1,8–15,8, p=0,002) enquanto a exposição ao caso índice e histórico antigo de TB não tinha um efeito. Além disso, a presença de IRC, TB ativa, vacinação BCG, exposição ao caso índice e história antiga de TB não afetaram os fatores de positividade do PPD.</p>	<p>A prevalência de ILTB foi notável em ambos os testes. A T-SPOT parece ser menos sensível e específica em pacientes com IRC em comparação com os casos de imunocomprometidos. Por outro lado, T-SPOT mostrou-se melhor para pacientes com IRC.</p>
<p>Ferguson,</p>	<p>PPD</p>	<p>Devido à variabilidade</p>

2015 ⁴⁸	<p>Acurácia: Levando em consideração o contato com casos de TB ativo, a sensibilidade do PPD foi de 31% (26%-36%) e especificidade de 63% (60%-65%). Indicativo de radiografia: S 47% (35%–60%), E 63% (60%–67%) Contato prévio: S 25% (21%–29%), E 64% (62%–67%) Histórico de TB: S 62% (51%–72%), E 64% (61%–67%).</p>	<p>da sensibilidade do QFT, os autores recomendam seu uso para VPN e para a triagem de ILTB</p>
	IGRA	
Hoffmann et al. ⁴⁹	<p>Acurácia: Contato ou cominação de contato, radiografia e histórico de TB: S 53% (46%-59%), E 69% (65%-72%) TB prévia: S 59% (39%–76%), E 68% (61%–75%) Contato prévio: S 41% (33%–48%) e 62% (58%–67%)</p> <p>Fator de risco: Todos os resultados IGRA+ foram observados em pacientes que apresentavam fatores de risco. IGRA+ foi associado com exposição prévia à TB. A secreção de INF não foi diferente entre pacientes em hemodiálise e controle (2,5 vs 1,1 IU/ml).</p> <p>PPD ≥ 10 mm não apresentou essa associação.</p>	<p>Os autores concluem que o QFT é uma alternativa válida ao PPD. Juntamente com a pesquisa dos fatores de risco da TB, pode ajudar a diagnosticar a ILTB com mais precisão em pacientes em HD.</p>
Lee et al, 2009 ¹²	<p>Enduração do PPD maior em pacientes com ESRD em comparação à pacientes saudáveis (6 vs 12,8 mm, p = 0,07)</p> <p>Positividade: PPD+ em 62,5% (IC 95% 43,7 – 89,9) em ESRD vs 46,9% (IC 95% 29,1 – 65,3) do controle (p = 0,45)</p> <p>IGRA+ foi mais prevalente em ESRD (40,0%, IC 95% 22,7 – 59,4) vs controle (12,5%, IC 95% 3,5 – 29,0) (p = 0,01)</p> <p>Fatores de risco: ESRD (p = 0,03) e diabetes (p = 0,04) foram fatores de risco para IGRA+</p> <p>Risco de IGRA+ aumentou com histórico de TB (OR 7,35, IC 95% 0,55 – 97,98) e radiografia sugestiva de histórico de TB (OR 2,70, IC 95% 0,59 – 12,25)</p> <p>Positividade: A taxa geral de TB ativa foi de 1,66 casos por 100 pessoas-ano</p> <p>Maior taxa em ESRD (3,53 por 100 pys) e aqueles com IGRA+ (3,40 por 100 pys) e IGRA indeterminado (30,16 por 100 pys), sem diferença estatística.</p> <p>Acurácia: A sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo de IGRA para TB ativa foi de 100%, 62,1%, 8,3% e 100%.</p>	<p>Ao comparar QFT, T-SPOT e PPD em pacientes com DRC em estágio terminal com hemodiálise observou-se a alta prevalência de ILTB nesta população. Os autores concluem que o QFT foi o método mais preciso para identificar os infectados pelo <i>M. tuberculosis</i>, mesmo em indivíduos vacinados com BCG.</p>
Passalent, 2007 ⁵⁰	<p>Positividade: Infecção foi detectada em 26,1% dos pacientes pelo painel de especialistas, 35,5% pelo IGRA e 12,8% pelo PPD.</p> <p>Análise multivariada: - IGRA+ foi associado com histórico de TB ativa (OR: 7,24; IC 95% 1,70 - 30,8; p= 0,007), radiografia consistente com histórico de TB (OR 5,48; IC 95% 1,20 – 25,1; P = 0,03) e nascimento em país endêmico (OR 5,45; IC 95% 2,72 – 10,9; P < 0,0001).</p> <p>- PPD+ foi vacina BCG (OR 2,90; IC 95% 1,22 – 6,92; P = 0,02).</p> <p>- Paineis de especialista foi unânime no diagnóstico de infecção em pacientes com histórico de TB, radiografia consistente com histórico de TB ou PPD positiva.</p> <p>Opinião de especialistas foi associada com nascimento em país endêmico (OR 2,64; IC 95% 1,31 – 5,29; P = 0,007) e histórico de contato (OR 3,81; IC 95% 1,63 – 8,92, P = 0,002).</p> <p>Em caso discordantes entre IGRA e PPD, o painel de especialistas determinou diagnóstico positivo em 18 pacientes com IGRA- e diagnóstico negativo em 37 pacientes com IGRA+.</p>	<p>Os autores concluem que o PPD não deve ser usado para triagem de pacientes em diálise para ILTB sem avaliação médica, pela baixa sensibilidade na detecção de pessoas com alto risco de ILTB.</p>
Rogerson, 2013 ⁵¹	<p>Correlação: Associação de QFT, ELISPOT e PPD com histórico de infecção por TB (OR, 6,01 [IC 95%, 2,66-13,56; P 0,001]; OR, 5,02 [IC 95%, 2,13-11,87; p=0,001]; OR, 1,95 [IC 95%, 1,17-3,23; P 0,01], respectivamente).</p> <p>QFT teve forte associação com evidência radiológica (OR, 2,97; IC 95%, 1,30-6,82; P 0,01) e contato (OR, 3,52; IC 95%, 1,69-7,31; P 0,001).</p>	<p>Os autores sugerem combinar os resultados de PPD com T-SPOT. O teste de TB e a avaliação médica podem ser o método de triagem mais adequado.</p> <p>Em comparação com o PPD, o IGRA foi associado mais fortemente a fatores de risco para TB latente na doença renal em estágio terminal.</p>

Não houve evidência suficiente para determinar direção da associação de PPD+ com evidência radiológica (OR, 0,79; IC 95%, 0,90-3,25; P 0,7) ou contato (OR, 0,88; IC 95%, 0,43-1,82; P 0,7), o mesmo para ELISPOT (OR, 1,88 [IC 95%, 0,43-8,22; P= 0,4] e 1,42 [IC 95%, 0,80-2,52; P= 0,2]).

QFT+ foi associado mais fracamente com BCG em comparação com PPD+ (ROR, 0,30; IC 95%, 0,14-0,63; P 0,002). Não houve diferença na associação entre nascimento em país de alto risco (ROR, 2,25; IC 95%, 0,53-9,61; P=0,3) ou histórico de TB (ROR, 2,68; IC 95%, 0,97-7,43; P=0,06) entre QFT e PPD.

Seyhan, 2010⁵²

Positividade: 43% IGRA+ e 34% PPD+
Análise multivariada: IGRA+ foi associado a contato (P=0,026) e alteração na radiografia (P=0,034), enquanto PPD+ foi associado com BCG (P=0,015)

Concordância: de 65% entre o IGRA e PPD

Os autores concluíram que o teste QFT-G um método diagnóstico mais útil do que o PPD para detectar ILTB em pacientes em hemodiálise

O teste IGRA é um método diagnóstico mais útil do que o PPD para detectar aqueles que irão progredir para TB ativa em pacientes em hemodiálise

Seyhan,⁵³

Positividade: PPD+ em 32% de pacientes em HD e 31% do controle (P=0,41).

Correlação: PPD+ foi associado à vacina BCG (P = 0,03) IGRA+ significativamente mais prevalente em pacientes em HD (41%) vs controle (25%) (P = 0,04). IGRA+ associado a histórico de TB (P = 0,03) e alteração na radiografia sugestivo de histórico de TB (P = 0,01)

Desenvolvimento de TB ativa: 4 pacientes em HD e 1 controle desenvolveram TB ativa nos 5 anos de FU.

A taxa geral de desenvolvimento de TB ativa foi de 0,55 casos/100 pys (IC 95% 0,34–5,06). A taxa foi maior em pacientes em HD vs controle (0,87/100 pys vs. 0,22/100 pys), (P = 0,43).

Em TB ativa → todos apresentaram IGRA+ e apenas 2 apresentaram PPD+ (1 HD e 1 controle).

Em pacientes em HD, a taxa de IGRA+ (P = 0,012) e alterações na radiografia (P = 0,02) foram estatisticamente mais frequentes em pacientes que desenvolveram TB. Não houve diferença estatística para o resultado de PPD.

Acurácia: Em pacientes em HD, a sensibilidade, especificidade, preditivo positivo e negativo para identificação de TB ativa é de 100% e 25%, 62% e 67%, 10% e 3%, e 100% e 95%, para IGRA e PPD, respectivamente.

Considerando o grupo de pacientes com insuficiência renal, apesar do IGRA e do PPD terem apresentado alguns parâmetros semelhantes, a sensibilidade do IGRA foi bastante superior (100,0% vs 25,0%).

Al Jahdali et al (2013)⁴⁵ compararam o teste tuberculínico e o teste Quanti-FERON-TB para o diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes em diálise. Foram incluídos 200 pacientes com hemodiálise em um centro de atendimento terciário na Arábia Saudita, sendo que 63,50% destes apresentam nefropatia diabética e 10,5% o transplante renal falhou. Entre os casos de ILTB, 26 (13%) foram positivos com PPD e 65 (32,5%) foram positivos no teste QFT, com uma concordância geral de 75,5% (k =0,34). Para pacientes com LTBI, a sensibilidade pelo teste QFT e PPD foi de 0,331 (IC 95% 0,257-0,406) e 0,123 (0,071-0,175), respectivamente, enquanto a especificidade foi de 0,696 (0,563-0,829) e 0,848 (0,744-0,952), respectivamente. O valor preditivo positivo e negativo e a área sob a curva foi de 0,785

(IC 95% 0,685–0,885), 0,237 (IC 95% 0,165–0,309) e 0,512 (IC 95% 0,437–0,590) para QFT e 0,731 (IC 95% 0,560–0,901), 0,224 (IC 95% 0,162–0,286) e 0,486 (IC 95% 0,427–0,544) para PPD, respectivamente.

Ainda, foram incluídos 15 paciente que apresentaram resultado confirmado para tuberculose, neste caso a sensibilidade, a especificidade, VPP, VNN e AUC foram de 0,667 (IC 95% 0,428–0,905), 0,675 (IC 95% 0,610–0,740), 0,133 (IC 95% 0,056–0,210), VPN 0,964 (IC 95% 0,934–0,995) e 0,671 (IC 95% 0,528–0,814) para GTF-G enquanto para PPD foram de 0,000 (IC 95% 0,000–0,000), 0,870 (IC 95% 0,823–0,917), 0,000 (IC 95% 0,000–0,000), VPN 0,921 (IC 95% 0,882–0,959) e 0,435 (IC 95% 0,300–0,570), respectivamente.

Al Wakeel et al (2015)⁴⁶ realizou um estudo prospectivo com 243 pacientes maiores de 18 anos em hemodiálise ou diálise peritoneal. Os pacientes foram triados usando QuantiFERON TB Gold In-Tube e PPD e foram acompanhados clínica e radiologicamente a cada 3 meses por 2 anos. 45,3% dos pacientes apresentaram IGRA+, enquanto 17,4% apresentaram PPD+. A positividade de IGRA apresentou associação à fatores de risco, como presença de linfonodos palpáveis, TB prévia; pacientes com tosse tiveram maior risco de apresentar IGRA positivo. A positividade de PPD foi associada com história prévia de TB ativa e anormalidade da radiografia. O IGRA apresentou maior sensibilidade (91,67% vs 63,16%) e menor especificidade (71,43% vs 95,52%) em comparação ao PPD.

No estudo de **Dilektasli e Eyüboğlu (2015)**⁴⁷ foi comparado o desempenho do diagnóstico de PPD com T-SPOT tanto em pacientes com doença renal crônica (n=74) quanto em pacientes imunocomprometidos (n=75). Considerando somente os pacientes com doença renal crônica, a causa subjacente da doença incluiu nefropatia diabética (n=12), rim policístico (n=13), nefrolitíase (n=10), glomerulonefrite crônica (n=19), nefrite intersticial (n=6), outros (n=5) e etiologia desconhecida (n=9). Ainda, seis pacientes estavam em diálise peritoneal ambulatorial contínua, enquanto os demais estavam sendo tratados com hemodiálise regular.

A induração mediana do PPD em pacientes com DRC foi de 11 mm [0–25 mm], sendo que o PPD foi positivo em 68,9% do grupo e o T-SPOT foi positivo em 43,2% dos pacientes com DRC (p= 0,007). A sensibilidade foi de 50 (11,8–88,2) com T-SPOT e a especificidade foi de 54,7 (41,7–67,2) enquanto para PPD foi de 66,7 (22,3–95,7) e a especificidade foi de 32,8 (21,6–45,7).

A concordância entre PPD e T-SPOT foi de 61,4% ($\kappa = 0,25$, p = 0,021). A discordância entre os dois testes foi de 37,8%, sendo que 57,1% destes foram PPD+/T-SPOT- e 32,1% foram PPD-/T-SPOT+.

Na análise multivariada, a presença de IRC e TB ativa foram encontrados como fatores de risco significativos para T-SPOT. Positividade de TB (OR 2,4 IC 95% 1,1–5,3, p= 0,03 e OR 5,4, IC 95% 1,8–15,8, p=0,002, respectivamente) enquanto a exposição ao caso índice e histórico antigo de TB não tinha um efeito. Além disso, a presença de doença renal crônica, TB

ativa, vacinação BCG, exposição ao caso índice e história prévia de TB não afetaram os fatores de positividade do PPD.

A [revisão sistemática de Ferguson et al \(2015\)](#)⁴⁸ demonstrou que IGRA apresenta maior sensibilidade e especificidade do que PPD quando são utilizados os desfechos de contato, histórico de TB e alterações radiográficas. O resultado agrupado de sensibilidade e especificidade do PPD foi de 31% e 63%, enquanto IGRA apresentou 53% e 69%, respectivamente

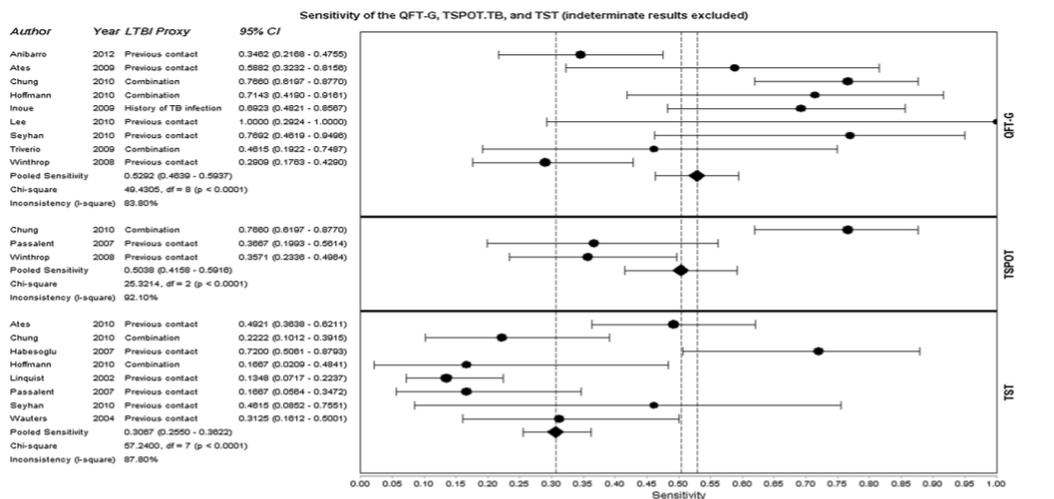


Figura 8 e Figura 9). Os autores concluem que a realização de triagem com PPD de pacientes com insuficiência renal deveria ser revista.

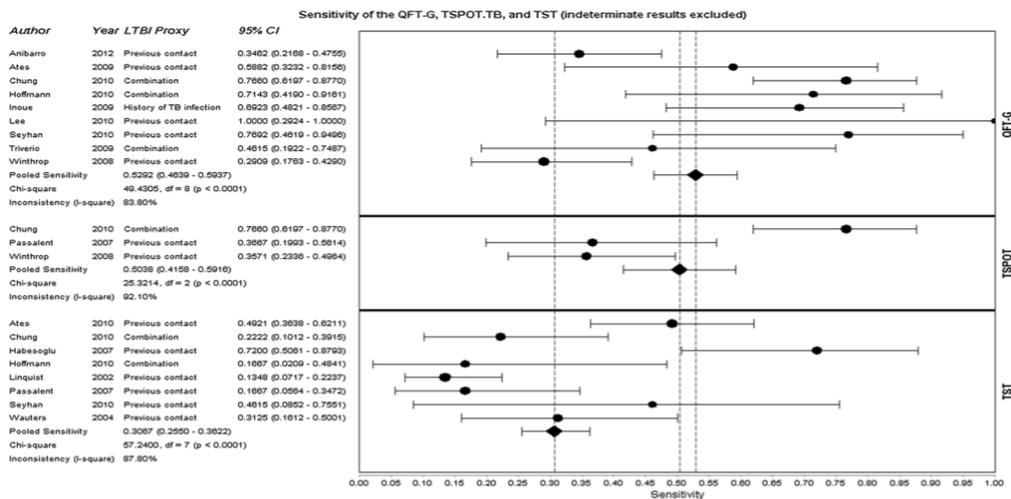


Figura 8. Metanálise conduzida para o desfecho de sensibilidade

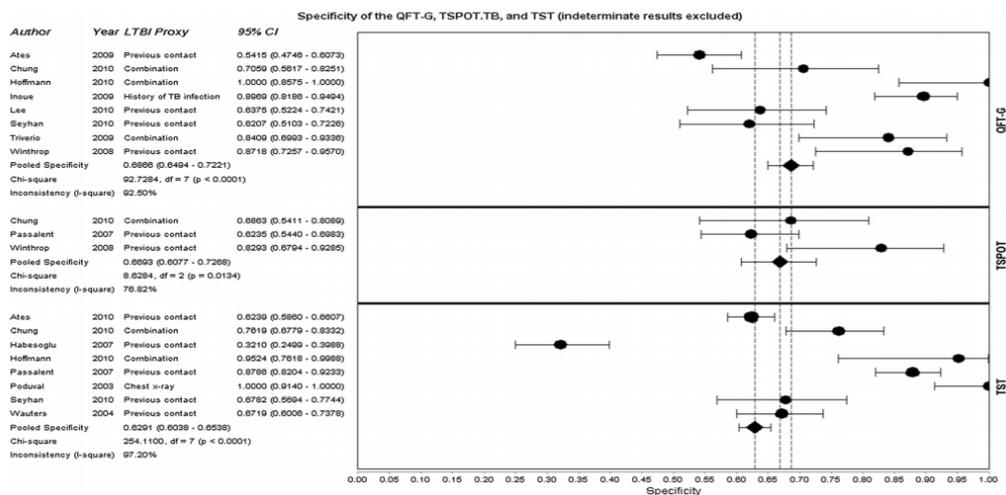


Figura 9. Metanálise conduzida para o desfecho de especificidade

Hoffmann et al (2010)⁴⁹ verificaram que 9% dos pacientes em hemodiálise apresentaram PPD+ e 25% apresentaram IGRA+. A positividade de IGRA foi associada a fatores de risco, como contato prévio com TB, enquanto PPD+ não apresentou tal associação. Embora pacientes submetidos à hemodiálise tenham apresentado menor secreção de interferon, essa redução não teve impacto no resultado do teste, visto que apenas um resultado nesses pacientes foi indeterminado. A positividade de IGRA não foi associada ao estado de imunocomprometimento. Os autores concluem que nesses pacientes, o teste IGRA é mais confiável para o diagnóstico de ILTB, quando comparado ao PPD.

Lee et al (2009)¹² avaliaram pacientes em hemodiálise em comparação a pacientes saudáveis. O PPD foi positivo em 18,8% dos pacientes em hemodiálise em comparação a 9,4% dos indivíduos saudáveis ($p = 0,47$). A proporção de IGRA+ foi significativamente maior em pacientes em hemodiálise (40% vs 12,5%, $p = 0,01$). O risco de IGRA+ aumentou com histórico de TB (OR 7,35), evidência de TB prévia na radiografia (OR 2,70). Nenhum dos fatores de risco foi associado à positividade do PPD. Nenhum dos pacientes recebeu quimioprevenção para ILTB, visto que esse tratamento não está previsto nas diretrizes de Taiwan. O acompanhamento dos pacientes durante 1,88 anos resultou em uma taxa de progressão de 1,66 casos/100 pessoas-ano. Essa taxa foi superior em pacientes com IGRA+ (3,40/100 pessoas-ano). Não foi observada TB ativa em pacientes IGRA-. Em contrapartida, o PPD não teve a capacidade de prever casos de TB ativa. Os resultados desse estudo sugerem que IGRA positivo é um preditor de TB em pacientes com doença renal em estágio terminal.

Passalent et al (2007)⁵⁰ verificaram que, dos 203 pacientes em hemodiálise, 12,8% apresentaram PPD+ e 35,5% IGRA+, sendo que o painel de especialistas determinou que

26,1% dos pacientes apresentavam ILTB. Dos participantes que apresentavam histórico de TB ativa, anomalias na radiografia e PPD ≥ 10 mm, IGRA foi positivo em 78,6, 72,7 e 73,1% dos casos. Foi observado PPD+ em 21,4% dos pacientes com histórico de TB e em 18,2% dos pacientes com anomalias radiográficas.

Em análises multivariadas, IGRA+ foi associado com histórico de TB (OR: 7,24; IC 95% 1,70-30,8, $p=0,007$), anomalias na radiografia (OR 5,48, IC 95% 1,20-25,1, $p=0,03$) e nascimento em país endêmico (OR 5,45, IC 95% 2,72-10,9, $p\leq 0,0001$). O único fator associado com PPD+ foi vacina BCG (OR 2,90; $P=0,02$).

Os autores sugerem que PPD não deveria ser o teste de escolha para triagem de pacientes com suspeita de ILTB devido à sua baixa sensibilidade. Assim, sugere-se que IGRA seja utilizado em conjunto com a avaliação clínica para detecção de ILTB.

A [metanálise de Rogerson et al. \(2013\)](#)⁵¹ avaliou estudos com pacientes em hemodiálise provindos de países com baixa a moderada prevalência de TB. A positividade tanto para PPD como para IGRA foi associada a histórico médico de TB. A metanálise, no entanto, apontou para uma forte associação de IGRA+ com histórico de contato e evidência radiológica, ao contrário do observado com PPD, o que sugere que o teste IGRA tem maior especificidade e sensibilidade em comparação a PPD nesses pacientes (Figura 10). Ao comparar o desempenho do T-SPOT IGRA e do PPD não havia evidência de diferença entre a associação de um resultado positivo do T-SPOT IGRA ou do PPD para qualquer um dos fatores de risco (Figura 11). Os autores discutem a necessidade de substituição do teste PPD pelo teste IGRA, ao contrário das diretrizes atuais que sugerem a realização de ambos os testes. Dessa forma, uma revisão das diretrizes deveria ser realizada.

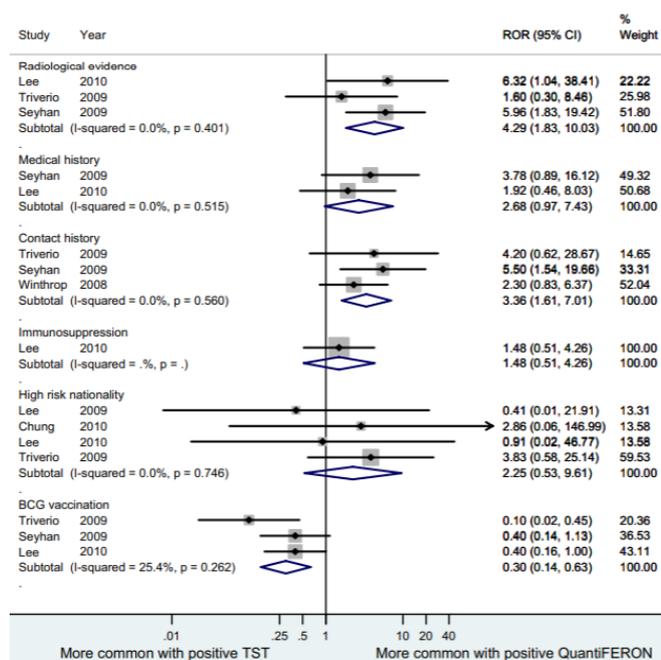


Figura 10. PPD vs QuantiFERON: associação de um teste positivo com fatores de risco para ILTB

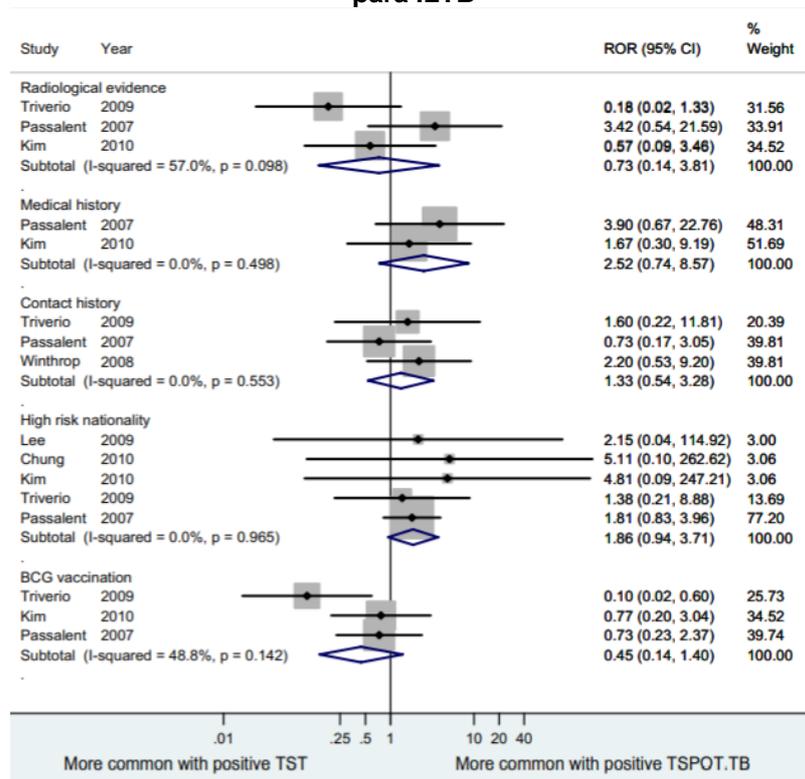


Figura 11. PPD vs T-SPOT: associação de um teste positivo com fatores de risco para ILTB

O estudo de [Seyhan et al \(2016\)](#)⁵³ envolveu pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise e grupo de pacientes saudáveis como controle. A sensibilidade, especificidade, VPP e VPN do IGRA para identificação de TB ativa foi de 100,0%, 62%, 10% e 100,0%, respectivamente^{12,53}. Para o PPD, esses valores foram 25,0%, 67,0%, 3,0% e 95,0%, respectivamente⁵³.

A vacina BCG foi associada à positividade de PPD (P=0,032) enquanto IGRA+ foi associado com histórico de TB prévia e anomalias na radiografia (P=0,013). Após 5 anos de acompanhamento, 4,2% dos pacientes em hemodiálise desenvolveram TB ativa e houve uma diferença na positividade dos testes (100% IGRA+; 75% PPD-), independentemente dos resultados dos testes, nenhum dos pacientes foi tratado para ILTB. Em pacientes submetidos à hemodiálise, houve um caso de TB em um paciente PPD+/IGRA+ e três casos em pacientes PPD-/IGRA+. Nos pacientes saudáveis houve apenas um caso de TB ativa, em um paciente PPD+/IGRA+⁵³.

Em comparação ao grupo controle não houve diferença na proporção de pacientes com PPD+ nos pacientes em hemodiálise (31% vs 32%, p=0,41). Por outro lado, IGRA+ foi estatisticamente mais frequente em pacientes em hemodiálise (41% vs 25%, P=0,04)⁵³.

O estudo mostra que a positividade de IGRA foi maior em comparação à positividade de PPD e melhor na previsão de desenvolvimento de TB ativa. Os dados sugerem que IGRA é mais sensível, portanto, os autores recomendam IGRA para diagnóstico de ILTB e tratamento.

O estudo de [Seyhan de 2010](#)⁵² analisou 100 pacientes em diálise. 34% dos pacientes apresentaram PPD+, sendo que apenas a vacina BCG foi associada à positividade de PPD em análise multivariada ($P=0,015$). IGRA+ foi apresentado por 43% dos pacientes, sendo que a positividade de IGRA foi associada a contato com casos de TB ($P=0,026$) e anomalias radiológicas ($P=0,034$). Com base nos resultados, o estudo aponta para a superioridade do teste IGRA na detecção de ILTB em comparação ao PPD, em especial em países em que há ampla vacinação de BCG.

Considerações:

Observa-se que a positividade do teste IGRA é maior em relação a PPD em pacientes com insuficiência renal submetidos a hemodiálise. Os resultados dos estudos avaliados mostram que a positividade de IGRA foi associada a diversos fatores de risco, como contato, histórico de TB, alterações radiográficas consistentes com histórico de TB e nascimento em país endêmico, enquanto o principal fator associado com PPD+ foi a vacina BCG.

O PPD é muito sensível em indivíduos imunocompetentes. No entanto, em populações imunocomprometidas, a sensibilidade declina em paralelo com a diminuição da função da imunidade celular. A sensibilidade do PPD é menor em pacientes em hemodiálise; a uremia é um fator de risco bem conhecido por estar associado ao comprometimento da resposta imune celular, explicando a redução da sensibilidade. A ocorrência de resultados falso-positivos decorrentes da vacinação por BCG é uma das desvantagens de se utilizar o PPD no diagnóstico de ILTB. Além disso, a utilidade diagnóstica do PPD em termos de ILTB foi menor nos pacientes em hemodiálise.

4.5.2. Doenças reumáticas

As principais características e desfechos dos 16 estudos incluídos com pacientes com doença reumática é apresentado na Tabela 3 e na Tabela 4, respectivamente.

Tabela 3. Características dos estudos incluídos com pacientes com doença reumática

Autores	Ano	País	Desenho	População	Intervenção	Comparadores	Desfecho
Costantino et al. ⁵⁴	2013	França	Estudo prospectivo	563 pacientes com artrite inflamatória crônica (artrite reumatoide – 293; espondiloartrite – 270)	IGRA	PPD	Positividade do IGRA e do PPD, fatores de risco associados
Hanta et al. ⁵⁵	2012	Turquia	Estudo prospectivo	90 pacientes com doenças reumáticas antes da terapia com anti-TNF α	IGRA	PPD	Diagnóstico de ILTB
Hsia et al. ⁵⁶	2012	-	Análise combinada	2.282 pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite	IGRA	PPD	Diagnóstico ILTB
Jung et al. ⁵⁷	2012	Coréia	Estudo prospectivo	281 pacientes em tratamento com agentes anti-TNF	IGRA + PPD	PPD	Diagnóstico de ILTB
Jung et al. ⁵⁸	2014	Coréia	Estudo prospectivo	430 pacientes pré-tratamento com anti-TNF	IGRA	PPD	Deteção da ILTB
Kim et al. ⁵⁹	2015	Coréia	Estudo retrospectivo	842 pacientes reumáticos, candidatos para o uso de terapia com biológicos	IGRA	PPD	Desenvolvimento de TB
Klein et al. ⁶⁰	2013	República Tcheca	Estudo prospectivo	305 pacientes com diversas doenças inflamatórias reumáticas em tratamento ou programadas para tratamento com drogas anti-TNF- α .	IGRA	PPD	Positividade do IGRA e do PPD
Kleinert et al. ⁶¹	2012	Alemanha	Estudo prospectivo	1529 pacientes com doenças reumáticas elegíveis para tratamento com anti-TNF	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD	Triagem da ILTB
Lee et al. ⁶²	2015	Coréia	Estudo prospectivo	342 pacientes em tratamento com anti-TNF: Espondilite anquilosante – 176; artrite reumatoide – 166.	IGRA	PPD	Diagnóstico de ILTB
Paluch-Oleś et al. ⁶³	2013	Polônia	Estudo prospectivo	90 pacientes candidatos ao tratamento com agentes anti-TNF- α (artrite reumatoide – 81; espondilite anquilosante – 9) Controles: 20 participantes saudáveis	IGRA	PPD	Diagnóstico de ILTB
Ponce de Leon et al. ⁶⁴	2008	Peru	Estudo transversal	101 pacientes com artrite reumatoide Controles: 93 saudáveis	IGRA	PPD	Diagnóstico de ILTB

Ruan et al. ⁶⁵	2016	-	RSMA	1940 pacientes com doenças reumáticas em tratamento com agentes biológicos	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD	Performance dos IGRAs
Sargin et al. ⁶⁶	2018	Turquia	Estudo transversal	109 pacientes com doenças reumáticas, agendados para receberem anti-TNF- α (artrite reumatoide – 70; espondilite anquilosante – 39)	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD	Diagnóstico de ILTB
Song et al. ⁶⁷	2013	-	RSMA	405 pacientes com artrite reumatoide Controles: 339 saudáveis	IGRA	PPD	Diagnóstico de ILTB
Tannus Silva et al. ⁶⁸	2012	Brasil	Estudo transversal	37 pacientes adultos, com artrite reumatoide	IGRA	PPD	Diagnóstico de ILTB
Vassilopoulos et al. ⁶⁹	2011	Grécia	Estudo transversal	155 pacientes com doença reumática, começando tratamento com anti-TNF	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD	Performance dos IGRAs Diagnóstico de ILTB

Tabela 4. Principais resultados dos estudos incluídos com pacientes com doença reumática

Autores	Resultados	Conclusão
Costantino, 2013 ⁵⁴	<p>Positividade: 11,4% dos pacientes foram diagnosticados com base em radiografia, 34,8% com base nos resultados de PPD e 21,7% com base em IGRA.</p> <p>Fatores: Pacientes com BCG apresentaram mais resultados negativos em PPD em comparação a não vacinados (37% vs 27%), mas apresentavam menos resultado positivo para IGRA (18% vs 34%).</p> <p>Fatores associados com PPD- foram sexo feminino ($p = 0,02$) e tratamento com imunossupressores ($p = 0,003$).</p> <p>O único fator de risco associado com PPD+ foi radiografia anormal ($p = 0,02$). TB prévia e radiografia anormal foram associadas com IGRA+ ($p = 0,008$ e $p = 3,9 \times 10^{-5}$, respectivamente).</p> <p>BCG foi associado com IGRA- ($p = 3 \times 10^{-4}$).</p> <p>IGRA indeterminado foi associado com idade, proteína C reativa e tratamento com imunossupressor ($p = 0,005, 0,007$ e $0,004$).</p>	<p>Os autores reforçaram a importância de combinar os resultados de T-SPOT e PPD em pacientes com artrite inflamatória crônica antes de iniciar o tratamento com biológicos.</p>
Hanta et al, 2012 ⁵⁵	<p>Positividade: PPD foi de 56 (62,2%) e IGRA foi de 34 (37,8%)</p> <p>Acurácia para vários valores de corte de positividade de PPD:</p> <p>PPD ≥ 5 mm: sensibilidade=70,5, especificidade 42,8, VPP=70,5, VPN=42,8 e Kappa (valor de p)=0,12 (0,2)</p> <p>PPD ≥ 10 mm: sensibilidade=41,1, especificidade 51,7, VPP=59,1, VPN=34,1 e Kappa (valor de p)=0,07 (0,5)</p> <p>PPD ≥ 15 mm: sensibilidade=32,3, especificidade 82,1, VPP=66,6, VPN=52,3 e Kappa (valor de p)=0,16 (0,1)</p>	<p>Os autores concluíram que apesar do IGRA não ser preferido ao PPD como um teste diagnóstico de ILTB em pacientes com doenças reumáticas antes do tratamento com anti-TNFα, este teste pode ser superior ao PPD, principalmente em pacientes com suspeita de ILTB. Além disso, é mais sensível em pacientes com resultados de TT maiores que 15 mm de diâmetro</p>
Hsia, 2012 ⁵⁶	<p>Positividade: 13,8% pacientes tinham ao menor um dos testes positivo \rightarrow 9,4% PPD+ e 7% IGRA+ e 2,6% positivo para ambos</p> <p>A taxa de IGRA indeterminado foi de 1,8%.</p> <p>Pacientes com vacina BCG: PPD+ em 15,2% vs IGRA+ em 9,1% ($P < 0,0002$).</p> <p>Pacientes sem BCG: PPD+ em 5% vs IGRA+ em 5,8% ($P = 0,3745$)</p>	<p>Os resultados evidenciaram que o IGRA fornece maior especificidade e possivelmente maior sensibilidade do que o PPD.</p>
Jung, 2012 ⁵⁷	<p>Positividade: PPD+ em 33,6% e IGRA+ em 69,1%.</p> <p>Assumiu-se que 39,5% apresentavam ILTB TB ativa em 2,1%.</p> <p>6 pacientes com TB \rightarrow 3 PPD-, os quatro que apresentavam resultados de IGRA eram IGRA+.</p>	<p>Em um país com prevalência de TB, o diagnóstico e o tratamento de ILTB pelo PPD parece ser limitado na prevenção do desenvolvimento de TB antes do tratamento com anti-TNF.</p>
Jung, 2014 ⁵⁸	<p>Positividade: com PPD e IGRA foram de 19,1% (82/430) e 44,2% (190/430), respectivamente. A taxa de ILTB foi de 48,6% (209/430).</p> <p>Durante o acompanhamento (média de 884 dias), 0,9% dos pacientes desenvolveu TB ativa. Todos tinham PPD- e dois apresentaram IGRA+.</p> <p>Em dois pacientes com PPD-, a TB se desenvolveu 4 meses após início de do tratamento com anti-TNF.</p> <p>Nos pacientes com IGRA+ a TB se desenvolveu dois anos após o tratamento profilático de ILTB.</p>	<p>O estudo reforça a importância da estratégia do teste positivo para o diagnóstico de ILTB antes do tratamento de anti-TNF</p>
Kim et al, 2015 ⁵⁹	<p>Positividade: Testes isolados \rightarrow PPD+: 46,2% e IGRA+: 18,5%</p> <p>Testes realizados juntos \rightarrow PPD+: 17,9% e IGRA+: 28,4%.</p>	<p>Os autores relatam que TB ocorreu em pacientes que receberam profilaxia de ILTB e que mais estudos são</p>

	<p>TB ativa: 3 dos 260 testados por PPD → 1 PPD+ e 2 PPD- PPD+ com quimioprofilaxia → 0 TB 2 dos 436 que realizaram IGRA + PPD: 1 IGRA-/PPD- e 1 IGRA-/PPD+ 3,9% IGRA+ antes do tratamento com TNF-α e 5,9% durante o tratamento. 2 dos 5 pacientes que se tornaram IGRA+ após início de tratamento, desenvolveram TB ativa. Um deles apresentou PPD+ e outro PPD-. PPD+ em 42% antes do tratamento e 38% após o tratamento. Pacientes tratados com glicocorticoides apresentaram frequência significativamente inferior de PPD+. IGRA+ foi associado com maior endureção de PPD (10,7 vs 3,8 mm) Positividade: PPD+: 11,3% (n=173).</p>	necessários para estabelecer estratégias
Klein, 2013 ⁶⁰	<p>A prevalência de ILTB foi estimada em 8% quando considerado resultado de PPD em pacientes sem BCG e em 7,9% baseado no resultado de IGRA. Ao combinar as estimativas, a prevalência sobe para 11,1%. Apenas 4,3% dos pacientes foram positivos para ambos os testes. Para PPD e TSPOT, todos os fatores de risco influenciaram os resultados. Para QFT apenas histórico de TB ativa. Análise multivariada: PPD foi influenciado pela presença de ao menos um fator de risco (OR 6,2; IC 4,08 – 9,44, p<0,001) e BCG (OR 2,9; IC 2,00 – 4,35, p<0,001). IGRA foi influenciado pela presença de ao menos um fator de risco (QFT: OR 2,6; IC 1,15 – 5,98, p=0,021; TSPOT: OR 8,7; IC 4,83 – 15,82, p<0,001). Dos pacientes com artrite reumatoide fatores de risco influenciaram PPD (OR 8,44, IC 4,71 – 15,14, p<0,001) e TSPOT (OR 10,69, IC 5,01 – 22,81, p<0,001) mas não QFT (OR 0,69, IC 0,08 – 4,66, p=0,625).</p>	<p>QFT demonstrou ser mais específico para detectar ILTB e a conversão para um resultado positivo pode prever TB ativa. Um aumento na produção de IFN-γ em resposta aos antígenos micobacterianos é visto quando o PPD é realizado antes do QFT. A produção de IFN-γ induzida por mitógenos aumenta após o início da terapia com anti-TNF-α.</p> <p>Os resultados do teste de ILTB precisam considerar a vacinação BCG e os fatores de risco clínicos. Em populações de pacientes com baixas taxas de incidência de TB e vacinação BCG, o uso de PPD e IGRA pode maximizar a sensibilidade na detecção de ILTB.</p>
Kleinert, 2012 ⁶¹	<p>Incidência: PPD+ e IGRA+ foi de 35,7% e 30,1%, respectivamente sendo discordante em 29,5% dos pacientes. 18,1% apresentaram PPD+/IGRA+ e 52,3% apresentaram PPD-/IGRA- Daqueles com resultados discordantes, 17,5% foram PPD+/IGRA- e 12,0% foram PPD-/IGRA+ PPD-/IGRA+ tiveram associação com uso de imunossupressores Durante acompanhamento médio de 41,7 meses, 1,5% dos pacientes desenvolveram TB, em média 20,8 meses após início do tratamento com anti-TNF (428/100.000 py). TB não ocorreu nos 62 PPD+/IGRA+ que receberam quimioprofilaxia. Dos pacientes que receberam tratamento para ILTB, um (2,4%) desenvolveu TB (705/100.000 py). Dos pacientes PPD+/IGRA- que não receberam tratamento para ILTB, 2 (3,3%) desenvolveram TB ativa (871/100.000 py). Dos 179 pacientes PPD-/IGRA-, 2 (1,1%) desenvolveram TB (341/100.000 py). Não houve diferença na incidência de TB entre PPD-/IGRA+, PPD+/IGRA- e PPD-/IGRA- (P = 0,661).</p>	<p>Os autores concluíram que o IGRA pode ser usado em vez do PPD para o diagnóstico de ILTB em pacientes antes de iniciar a terapia anti-TNF em países, como a Coreia, onde a prevalência de TB é intermediária e a vacinação BCG é obrigatória no nascimento.</p>
Lee, 2015 ⁶²	<p>Pacientes reumáticos 16,7% IGRA+/PPD+ e 62,2% IGRA-/PPD- 12,2% apresentaram IGRA-/PPD+</p>	<p>Na população vacinada com BCG, o ensaio QFT IT pode potencialmente melhorar a identificação e seleção</p>
Paluch-Oleś, 2013 ⁶³		

<p>Ponce de Leon et al, 2008⁶⁴</p>	<p>Em pacientes IGRA+/PPD-, um caso de TB ativa foi detectado. No grupo controle 20% IGRA+ e 55% PPD+ 26 pacientes tratados com anti-TNF: 3 IGRA+/PPD+; 20 IGRA-/PPD-; 3 IGRA-/PPD+. IGRA+ foi comparável entre AR e controle (44,6% vs 59,1%, respectivamente). PPD detectou menos casos de ILTB entre AR e controle (26,7% vs 65,6%). A taxa de ILTB em AR representou 75% e 41% da taxa no controle, utilizando IGRA ou PPD, respectivamente (p = 0,008).</p>	<p>para terapia para infecção latente de TB antes do tratamento com agentes anti-TNF.</p>
<p>Ruan, 2016⁶⁵</p>	<p>Fatores: BCG foi relacionado com PPD+ (OR: 1,64, IC95% 1,06-2,53). Resultado de IGRA apresentou associação com presença de um ou mais fatores de risco para TB (OR: 4,49, IC95% 2,73 – 7,39) IGRA- não foi afetado pelo uso de esteroides (OR 0,90, IC95% 0,63 – 1,28) ou DMARDs (OR 0,96, IC95% 0,69 – 1,33) PPD+ foi afetado pelo uso de esteroides (OR 0,45, IC95% 0,30-0,69) e menos impactado por DMARDs (OR 0,78, IC95% 0,50-1,21).</p>	<p>Em uma população com TB endêmica, o IGRA foi mais preciso para a detecção de ILTB em pacientes com AR em comparação com o PPD, e pode potencialmente melhorar o direcionamento da terapia profilática antes do tratamento. Os autores concluíram que em pacientes reumáticos com vacinação prévia com BCG ou atualmente em terapia com esteroides, os IGRAs seriam a melhor escolha para identificar ILTB, diminuindo a taxa de falsos positivos e falsos negativos em comparação com o PPD convencional.</p>
<p>Sargin, 2018⁶⁶</p>	<p>Prevalência: de ILTB foi de 43,1% para PPD, 39,4% para QFT e 13,8% para T-SPOT.TB. Fatores: Correlação moderada de BCG e PPD (p< 0,001, r= 0,495), T-SPOT.TB e QFT (p= 0.007, r= 0.406), T-SPOT.TB composite criteria (p= 0.024, r= 0.343). Não houve correlação estatística entre IGRA e BCG. Não houve correlação entre o resultado de PPD e de IGRA. Houve correlação moderada entre TSPOT e presença de fatores de risco (p= 0,024, r= 0,343) e uma forte correlação entre QFT e fatores de risco (p< 0,001, r= 0,603).</p>	<p>Os testes IGRA não são afetados pela vacinação e são úteis para detectar ILTB em pacientes tratados com corticosteroide. Além disso, são testes úteis para o diagnóstico da ILTB devido à sua especificidade e sensibilidade.</p>
<p>Song et al, 2013⁶⁷</p>	<p>Positividade: Em AR: IGRA+ → 31,6% (11,4% - 44,6%), PPD+ → 23,0% (14,60% - 45%). IGRA+ em AR vs controle: 31,0% vs 40,0% (RR 0,802, IC 95% 0,629-1,023, P = 0,075). PPD+ em AR vs controle: 24,7% in RA vs 50,5% (RR 0,680, IC 95% 0,331-1,339, P = 0,295).</p>	<p>Os autores concluíram que o IGRA e PPD são necessários para detectar ILTB na AR.</p>
<p>Tannus Silva, 2012⁶⁸</p>	<p>Positividade: 13,5% dos pacientes apresentaram PPD+. Fator: Não houve diferença entre aqueles que havia ou não recebido vacina BCG (p=0,39). 36,8% apresentaram IGRA+. 18 pacientes apresentaram alterações pulmonares na tomografia que sugeriam ILTB. De 5 pacientes PPD+, 4 tinham alterações pulmonares. Dos 32 com PPD- 14 apresentaram alterações. Dos 11 IGRA-, 8 apresentaram alterações.</p>	<p>Conclui-se que o PPD por si só é insuficiente para diagnosticar a TB, e que um número maior de resultados positivos foi obtido com o T-SPOT.</p>

Vassilopoulos, 2011

69

Positividade: 37% dos pacientes era PPD+, 25% T-SPOT.TB+ e 21% QFT+
Fatores: Apenas radiografia sugestiva de TB anterior foi marginalmente associada com PPD (OR = 3,5; P = 0,05). A presença de ao menos um fator de risco foi associado com PPD+, mas sem significância estatística. IGRA+ foi teve associação estatisticamente significativa com a presença de ao menos um fator de risco e cm PPD+.

Os autores concluíram que o IGRA tem melhor correlação com o risco de TB do que PPD e devem ser incluídos na triagem de TB de pacientes que iniciam terapias anti-TNF

Constantino et al⁵⁴ avaliaram 563 pacientes com artrite reumatoide (52%) e com espondilite anquilosante (48%). Dos pacientes, 16,7% já haviam recebido tratamento prévio com medicamentos biológicos, 49,2% realizaram tratamento com tratamentos convencionais e 45,1% faziam tratamento com corticosteroides. 11,4% dos pacientes foram diagnosticados com ILTB com base no questionário e radiografia, 34,8% com base no PPD e 21,7% com base no IGRA.

A positividade de PPD foi associada a anomalias radiográficas, enquanto a positividade de IGRA foi associada tanto com radiografia como com histórico de TB ativa. A associação com ao menos um fator de risco foi mais forte com IGRA (OR: 2,7 vs 1,95, para IGRA e PPD, respectivamente), bem como a associação à radiografia (OR: 5,89 vs 2,64. Tais resultados apontam para uma melhor sensibilidade de IGRA em relação ao PPD. Além disso, tratamentos imunossupressores tiveram influência sobre o resultado de PPD, mas não sobre o resultado de IGRA. A influência sobre PPD não foi dependente da dosagem (P = 0,63). Todos os pacientes que apresentaram ao menos um fator de risco, resultado positivo para PPD ou resultado positivo para IGRA receberam quimioprofilaxia secundária para ILTB. Durante os cinco anos de acompanhamento não foram observados casos de TB ativa.

Os resultados sugerem que o IGRA deveria ser incluído na estratégia de identificação de ILTB em pacientes com doenças inflamatórias crônicas antes do início do tratamento com anti-TNF- α .

Hanta et al⁵⁵ avaliou os resultados do teste tuberculínico e do interferon-gama (IFN- γ) para infecção tuberculosa latente (ILTB) em pacientes com doenças reumáticas antes da terapia com anti-TNF α . De 90 pacientes, a positividade do PPD foi em 56 (62,2%) pacientes, enquanto a positividade para IGRA foi em 34 (37,8%) pacientes. Quarenta e três pacientes fizeram uso de imunossupressores devido às doenças reumáticas, sendo a positividade para ambos os testes, significativamente menor do que naqueles que não receberam tratamento imunossupressor (p <0,05).

Foi calculado a acurácia para vários valores de corte de positividade de PPD (padrão-ouro). A sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e kappa (valor de p) ao considerar PPD ≥ 5 mm foi de 70,5, 42,8, 70,5, 42,8 e 0,12 (0,2), respectivamente. Já para PPD ≥ 10 mm foi de 41,1, 51,7, 59,1, 34,1 e 0,07 (0,5), e para ≥ 15 mm foi de 32,3, 82,1, 66,6, 52,3 e 0,16 (0,1), respectivamente.

Hsia et al⁵⁶ fizeram análise de dados de 2.282 pacientes que participaram de ensaios clínicos de fase III da droga golimumabe. Os pacientes deste estudo apresentavam artrite reumatoide (67%), artrite psoriática (17,6%) e espondilite (15,5%) e todos foram testados com o QuantiFERON-TB Gold In-Tube e PPD. Dos pacientes, 9,4% apresentaram PPD+ e 7% apresentaram IGRA+.

Dos pacientes com vacina BCG, a taxa de positividade de PPD foi de 15,2% em comparação a 9,1% para IGRA (P=0,0002). Naqueles que não tinham vacina BCG, a positividade de PPD foi observada em 5% em comparação a 5,8% com IGRA (P=0,3745).

Pacientes com vacina BCG possuem maior risco de apresentar PPD+ em relação aos não vacinados (OR 2,47). Na ausência de um padrão ouro, os resultados dos estudos apontam que IGRA apresenta maior especificidade e possivelmente maior sensibilidade do que PPD em pacientes com doenças reumáticas⁵⁶.

Dois estudos de **Jung et al**^{57,58} avaliaram pacientes fazendo uso de tratamento com anti-TNF α . O estudo de 2012⁵⁷ avaliou pacientes com espondilite (56,2%) e artrite reumatoide (24,6%), observando que o uso de esteroides foi associado a um menor risco de positividade do PPD (P <0,05). Durante um acompanhamento de 1156 dias após início da terapia anti-TNF, 2,1% dos pacientes desenvolveram TB ativa, sendo que todos apresentavam IGRA+ e metade deles apresentaram PPD-. Desses pacientes que desenvolveram TB ativa, aqueles que apresentaram PPD- não receberam quimioprofilaxia, dois terços daqueles que apresentaram PPD+ interromperam o tratamento com quimioprofilaxia e apenas um terço realizou o tratamento completo. Com base nos dados apresentados, conclui-se que em um país com alta prevalência de TB, um diagnóstico baseado no PPD pode ser limitado⁵⁷.

O estudo de Jung de 2014⁵⁸ também avaliou pacientes com espondilite (31,9%), artrite reumatoide (28,8%), doença de Crohn (33%) e colite ulcerativa (3,3%). Durante o acompanhamento de 884 dias após início do tratamento com anti-TNF, 4 pacientes (0,9%) desenvolveram TB ativa, sendo que todos tinham PPD- e metade deles (2) apresentaram IGRA+.

Klein et al⁶⁰ avaliaram 305 pacientes com artrite reumatoide (38,4%), espondilite (36,1%), artrite psoriática (1,9%) e artrite idiopática juvenil (23,6%). O teste foi feito tanto em pacientes pré-tratamento com anti-TNF- α quanto em pacientes já em tratamento. Dos pacientes que faziam uso de tratamento com anti-TNF- α , 48,9% recebiam infliximabe, 25,9% recebiam adalimumabe e 25,2% recebiam etanercepte.

Foi avaliado o impacto do tratamento antes de anti-TNF- α sobre o resultado do PPD, sendo que o uso de corticoides foi relacionado com uma diminuição na positividade de PPD. O mesmo não foi observado para pacientes utilizando drogas modificadoras da doença reumática. Não houve influência do tratamento sobre a produção de INF-gama.

Os autores discutem que houve uma alta proporção de pacientes positivos para PPD, o que pode ter sido influenciado pela obrigatoriedade da vacina BCG, por exemplo. Dessa forma, os autores afirmam que PPD+ não pode ser utilizado como única ferramenta para indicação da quimioprofilaxia. Foram observados dois casos de TB ativa e, nesses dois casos, houve positividade de IGRA após o início do tratamento com biológicos. Nesses dois casos, nenhum deles recebeu quimioprofilaxia secundária e, com relação ao PPD, um deles apresentou PPD- e o outro PP+. Todos os pacientes que tiveram IGRA+ foram tratados com quimioprofilaxia e nenhum deles desenvolveu TB ativa. Nenhum caso de TB ativa foi observado em pacientes que apresentaram PPD+ e IGRA-⁶⁰.

O estudo de [Kleinert et al⁶¹](#) avaliou pacientes com diversas condições reumáticas, a maioria com artrite reumatoide. A presença de ao menos um fator de risco foi associado com a positividade tanto de IGRA como de PPD, no entanto, apenas a positividade de PPD foi associada com a vacina BCG. Os testes não foram influenciados pela contagem de linfócitos ou uso de prednisona.

No estudo de [Kim et al⁵⁹](#) foram avaliados pacientes que apresentava, artrite reumatoide, artrite psoriática, artrite juvenil e doença de Crohn candidatos ao tratamento com imunobiológicos. Nesse estudo, cinco pacientes desenvolveram TB ativa, resultando em uma incidência de 192,01/100.000 pessoas-ano. Desses dois deles apresentaram IGRA-/PPD- (151,05/100.000 pessoas-ano), sendo que um deles recebeu quimioprofilaxia e o outro não; os outros três pacientes realizaram apenas PPD e um deles teve PPD+ e recebeu quimioprofilaxia, um apresentou PPD- e também recebeu profilaxia e um apresentou PPD- e não realizou a quimioprofilaxia.

[Lee et al⁶²](#) avaliaram pacientes com doenças reumáticas, 48,5% com artrite reumatoide e 51,5% com espondilite. Drogas imunossupressivas eram administradas em 56,7% dos pacientes; glicocorticoides para 47,7%, metotrexato para 47,1% e leflunomida para 15,8% dos pacientes. PPD+ foi observado em 35,7% dos pacientes e IGRA+ em 30,1%. Todos os pacientes que apresentaram resultado positivo para IGRA foram tratados com quimioprofilaxia, independentemente do resultado do teste PPD.

Após o início do tratamento com fatores anti-TNF α (etanercepte, adalimumabe ou infliximabe) os pacientes foram acompanhados por período de 41,7 meses. Nesse período, 1,5% dos pacientes desenvolveram TB (428/100.000 pessoas-ano).

Em pacientes PPD-/IGRA-, a taxa de incidência de TB ativa foi de 341/100.000 pessoas-ano. Dos pacientes PPD+/IGRA- (não receberam quimioprofilaxia), a taxa de incidência de TB ativa foi de 871/100.000 pessoas-ano. Dos pacientes PPD-/IGRA+ (receberam quimioprofilaxia) a taxa de incidência de TB ativa foi de 705/100.000 pessoas-ano. Não houve diferença na incidência de TB entre PPD-/IGRA-, PPD+/IGRA- e PPD-/IGRA+ (P = 0,661)⁶².

Considerando que PPD tem uma menor especificidade em relação ao IGRA, além do impacto da vacina BCG sobre sua positividade, IGRA é considerada uma alternativa para o diagnóstico de ILTB. Os autores concluem que IGRA pode substituir PPD para o diagnóstico de ILTB antes do início do tratamento com anti-TNF α em países com prevalência intermediária de TB e que a vacina BCG é mandatória⁶².

O estudo de **Paluch-Oleś**⁶³ avaliou pacientes com artrite reumatoide (90%) e espondilite (10%). PPD+ foi observado em 28,9% dos casos, enquanto IGRA+ foi observado em 22,2%. No grupo controle (indivíduos saudáveis) 20% apresentaram IGRA+ e 55% apresentaram PPD+. Apenas pacientes IGRA+/PPD+ receberam quimioprofilaxia secundária. Em pacientes IGRA+/PPD-, um desenvolveu TB ativa (não fez quimioprofilaxia). Em população com vacina BCG, o teste IGRA tem o potencial de melhorar a identificação de ILTB antes do início do tratamento anti-TNF.

Ponce de Leon et al⁶⁴ realizaram estudo em que compararam grupo de pacientes com artrite reumatoide e grupo de indivíduos saudáveis. Dos pacientes com artrite, 91,1% estavam recebendo tratamento com prednisona (< 10 mg por dia). Foi observada menor proporção de PPD+ em pacientes com artrite em comparação ao controle (26,7% vs 65,6%, $p < 0,001$), sendo que o mesmo foi observado com IGRA+ (44,6% vs 59,1%, $p = 0,04$). No entanto, a taxa de PPD+ em pacientes com artrite foi de 41% daquela apresentada pelo controle, uma taxa significativamente menor do que aquela do IGRA+ (75%, $p = 0,008$).

A frequência de PPD +/IGRA- foi similar entre pacientes com artrite e controle (22,2% vs 18,1%, $p = 0,646$). No entanto, a frequência de PPD-/QFT+ foi maior em pacientes com artrite (32,4% vs 15,6%; $p = 0,075$). Os dados sugerem que IGRA seja mais sensível para a detecção de ILTB em relação ao PPD em pacientes com artrite reumatoide⁶⁴.

Ruan et al⁶⁵ desenvolveram revisão sistemática seguida por metanálise, incluindo 11 artigos com pacientes com doenças reumáticas como artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e outras espondiloartrites. Os dados sobre resultados discordantes mostraram uma maior proporção de PPD+/IGRA- (de 6,1 a 32,2 %) comparado com PPD-/IGRA+ (1,4 a 32,4 %). Ainda a concordância entre PPD e QuantiFeron foi de 72% (IC 95% 65-78%) e de 75% (IC 95% 67-83%) entre PPD e T-SPOT (Figura 12).

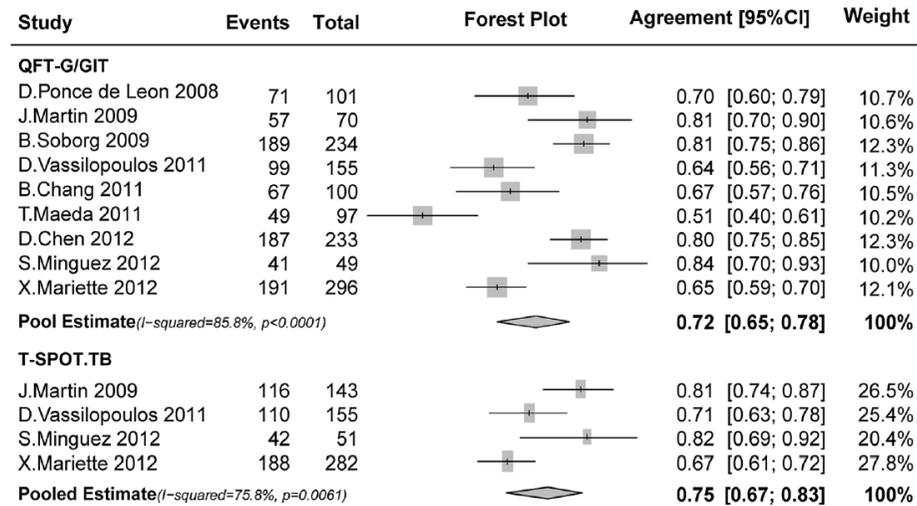


Figura 12. Metanálise para a avaliação da concordância entre o IGRA e PPD

Observa-se que a vacina BCG foi associada com PPD+ (OR 1,64, IC 95% 1,06-2,53, p=0,03) (Figura 13). A positividade de IGRA foi associada com a presença de ao menos um fator de risco (OR 4,49) (Figura 14), como contato prévio com TB, nascimento em área de alta prevalência, radiografia anormal. O tratamento com esteroides e drogas modificadoras da doença não foram associadas com resultados negativos de IGRA (OR 0,90 e OR 0,96). Por outro lado, a positividade de PPD foi impactada pelo tratamento com ambas as classes de medicamentos (OR 0,45 e OR 0,78) ⁶⁵.

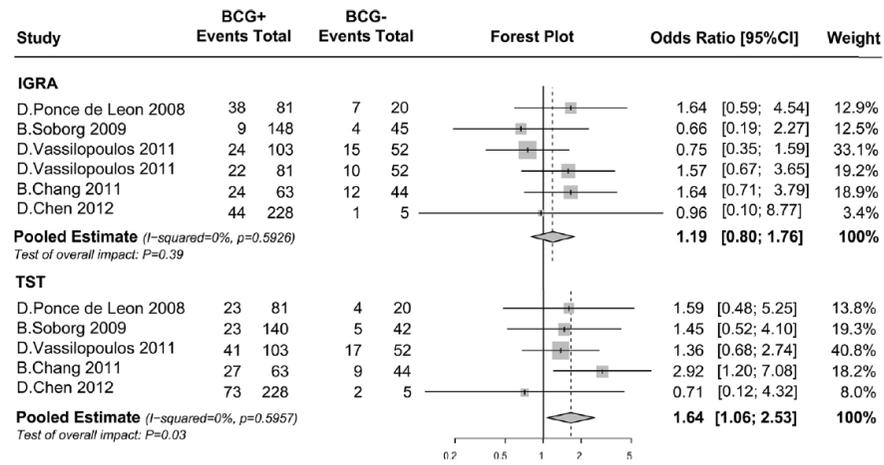


Figura 13. Metanálise da correlação entre BCG e os testes de diagnóstico (IGRA e PPD)

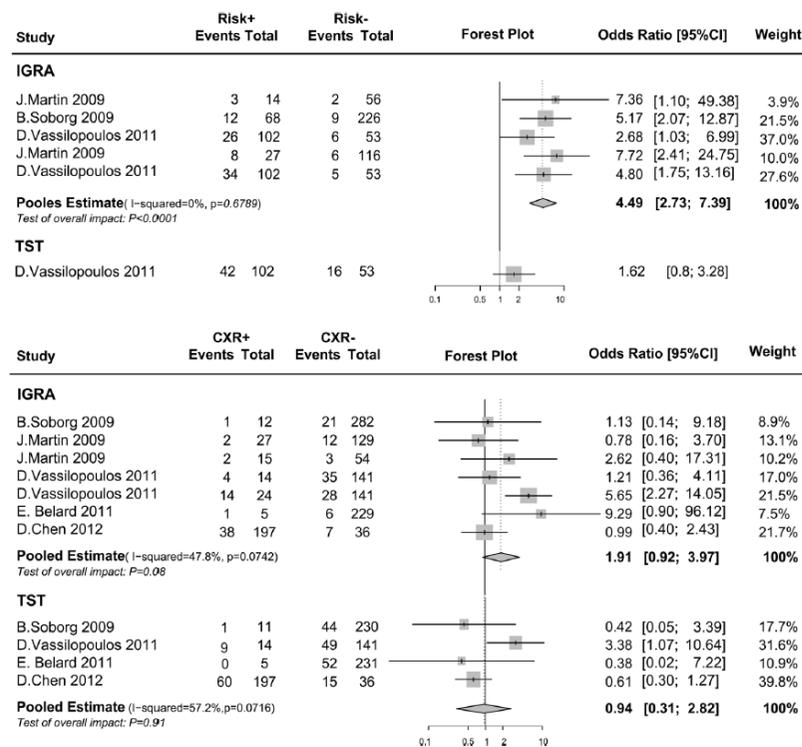


Figura 14. Metanálise da correlação entre fatores de risco para TB e os testes de diagnóstico (IGRA e PPD)

Além disso, os autores avaliaram o impacto dos tratamentos na resposta de IGRA e PPD. Os resultados negativos de QFT não foram significativamente associados ao uso do tratamento (

Figura 15, $p>0,05$). Por outro lado, a metanálise indicou que a positividade do PPD foi significativamente afetada pelo uso de esteroide (OR 0,45, IC 95% 0,30, 0,69) (Figura 16).

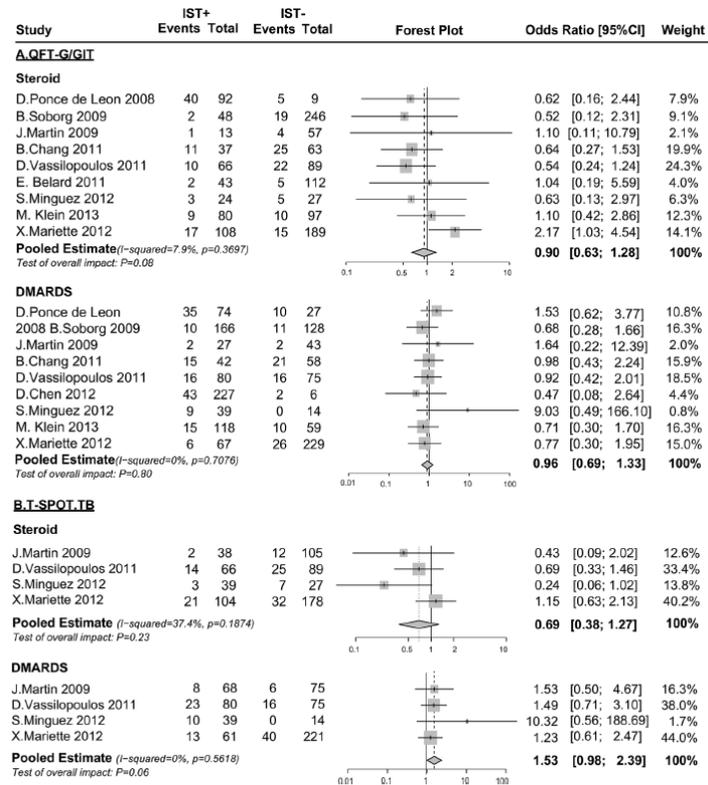


Figura 15. Metanálise da correlação entre esteroides e tratamentos anti-reumáticos com o IGRA

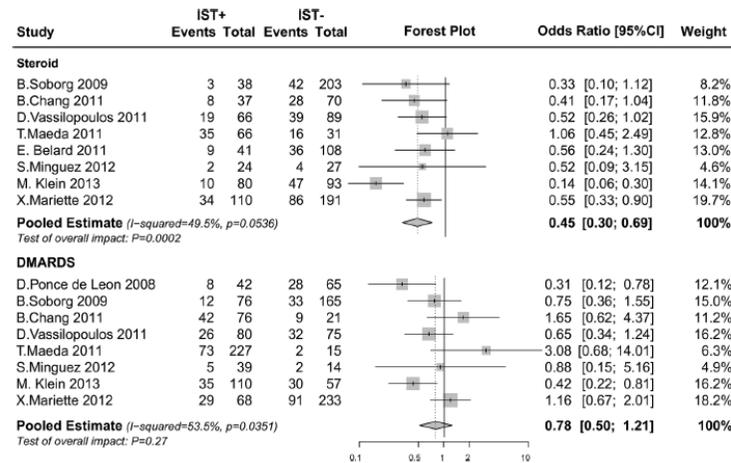


Figura 16. Metanálise da correlação entre esteroides e tratamentos anti-reumáticos com o PPD

Baseado nos dados apresentados, os autores concluem que em pacientes com doenças reumáticas, com vacina BCG e em tratamento com esteroides, o teste IGRA seria uma melhor opção para identificação de ILTB, com menor risco de falso-positivos e falso-negativos. Resultados negativos de PPD devem ser interpretados com cautela, principalmente em pacientes em tratamento com esteroides⁶⁵.

O estudo de [Sargin et al \(2018\)](#)⁶⁶ avaliou pacientes com artrite reumatoide (64,2%) ou espondilite anquilosante (35,8), com idade média de 50 anos, que planejavam iniciar tratamento com anti-TNF- α . Dos pacientes, 62,4% recebiam tratamento com corticosteroides (dose média de 9,7 \pm 5,2 mg/dia). A positividade de PPD foi associada com o número de cicatrizes de vacina BCG ($p < 0,001$), essa associação não foi observada com relação à positividade de IGRA. Não foi encontrada associação entre a positividade dos testes e o tratamento com corticosteroides.

Foi estabelecido um critério para diagnóstico de ILTB com base na presença de pelo menos um dos seguintes fatores: contato próximo a TB ativa e/ou presença de lesão na radiografia torácica. Com base nesses fatores foram calculadas a sensibilidade e especificidade dos testes. Para o QFT, a sensibilidade foi 73,9% e a especificidade foi 85,7%; para o T-SPOT os valores foram 66,7% e 73,5%, e para o PPD 47,8% e 60,3%, respectivamente⁶⁶.

Os autores concluem que o teste IGRA pode ser útil em pacientes em tratamento com corticosteroides e pode ser uma alternativa ao PPD, por apresentar maior especificidade e sensibilidade.

A revisão sistemática conduzida por [Song et al.](#)⁶⁷ foi formada por sete estudos, avaliando 405 pacientes com artrite reumatoide e 339 indivíduos controle. A taxa de positividade de IGRA foi de 31% em pacientes com artrite reumatoide, em comparação a 40% no controle (RR: 0,802, P = 0,075). Embora essa diferença tenha sido maior no caso da positividade de PPD, não houve também diferença estatística (RR 0,680, P = 0,295).

[Tannus Silva et al.](#)⁶⁸ desenvolveram estudo com pacientes com artrite reumatoide, sendo que 43% faziam uso de corticoides, enquanto 78,3% faziam uso de drogas modificadoras de doença. Dos pacientes que apresentaram PPD+, 80% apresentavam imagem por tomografia compatível com ILTB, no entanto, dos pacientes que apresentaram PPD-, 44% apresentaram alterações na tomografia de tórax. Dos pacientes que realizaram tanto IGRA como PPD, daqueles que apresentaram PPD-/IGRA-, cerca de 73% apresentavam alterações na tomografia de tórax. Além disso, daqueles que apresentavam PPD= ou IGRA+, apenas 43% apresentavam alterações na tomografia.

O estudo de [Vassilopoulos et al.](#)⁶⁹ avaliou a detecção de ILTB em pacientes com doenças reumáticas, sendo elas: artrite reumatoide (48%), artrite psoriática (23%), espondilite anquilosante (20%) e outras espondiloartrite (8%). A positividade de PPD foi associada com radiografia sugestiva de TB prévia (OR = 3,5; P = 0,05). Não houve associação estatisticamente significativa de PPD+ com nascimento e residência em local de alta prevalência de TB, exposição prévia, vacina BCG. O uso de esteroides foi associado negativamente com PPD+ (OR = 0,52; P = 0,06). A presença de ao menos um fator de risco não teve associação estatisticamente significativa com PPD+ (P = 0,12).

O número de pacientes com IGRA+ foi menor em relação a PPD+. A presença de ao menos um fator de risco foi associado à positividade de IGRA (P = 0,002).

Considerações:

Os dados apresentados mostram que o teste IGRA em média teve resultado positivo em menos pacientes em relação ao PPD, estando relacionada a um número maior de fatores de risco. Diversos estudos mostraram que PPD apresentou positividade influenciada pela presença de vacina BCG, o que poderia resultar no maior número de PPD+ nesses pacientes, podendo estes serem falsos-positivos. Além disso, os estudos mostram que ao contrário do que acontece com IGRA, o resultado de PPD pode ser influenciado pelo tratamento com esteroides e drogas

modificadoras de doença, além de ser influenciado pelo estado de imunocomprometimento do paciente, como evidenciado pela comparação com indivíduos saudáveis.

4.5.3. Doença inflamatória intestinal

As principais características e desfechos dos 5 estudos incluídos com pacientes com doença inflamatória intestinal é apresentado na Tabela 3 e na

Tabela 4, respectivamente.

Tabela 5. Características dos estudos incluídos com pacientes com doença inflamatória intestinal

Autores	Ano	País	Desenho	População	Intervenção	Comparadores	Desfecho
Abreu et al. ⁷⁰	2016	Portugal	Estudo prospectivo	250 pacientes com doença inflamatória intestinal	IGRA	PPD	1. Diagnóstico de ILTB 2. Performance e concordância do IGRA e do PPD
Al-Taweel et al. ⁷¹	2018	Canadá	Estudo transversal	155 pacientes com doença inflamatória intestinal	IGRA	PPD	Resultados do IGRA e do PPD
Amorim et al. ⁷²	2019	Brasil	Estudo transversal	110 pacientes com doença inflamatória do intestino	IGRA	PPD	Triagem da ILTB
Çekiç et al. ⁷³	2015	Turquia	Estudo retrospectivo	Controles: 64 participantes 76 pacientes com doença inflamatória do intestino (colite ulcerativa – 25; doença de Crohn – 51)	IGRA	PPD, raio X/tomografia de tórax	Diagnóstico de ILTB
Papay et al. ⁷⁴	2011	Áustria	Estudo transversal	149 pacientes em uso de imunomoduladores	IGRA	PPD	1) Positividade do IGRA e do PPD 2) Associação com fatores de risco?

Tabela 6. Principais resultados dos estudos incluídos com pacientes com doença intestinal inflamatória

Autores	Resultados	Conclusão
Abreu et al, 2016 ⁷⁰	<p>Positividade: PPD+ em 23% dos pacientes e IGRA+ em 10%.</p> <p>Concordância: 4% apresentaram IGRA+/PPD+ e 70% apresentaram IGRA-/PPD-</p> <p>72 pacientes foram diagnosticados com ILTB, desses 21% era virgens de tratamento, 31% tratados com um único medicamento e 26% com dois medicamentos.</p> <p>Alta frequência de ILTB foi observada e pacientes que receberam azatioprina e naqueles tratados com azatioprina e conjunto com esteroide.</p> <p>Diagnostico de ILTB foi determinado como ao menos um dos testes positivos.</p> <p>Acurácia: PPD apresentou alta sensibilidade (81% vs. 35%) e alto valor preditivo negativo (93% vs. 80%) quando comparado com IGRA. A superioridade se manteve independente do uso de imunoterapias.</p>	<p>Estes resultados reforçam a necessidade dos testes de diagnóstico de ILTB em pacientes prestes a iniciar ou trocar a terapia com anti-TNFα em um contexto de incidência de tuberculose intermediária</p>
Al-Taweel et al, 2018 ⁷¹	<p>Positividade: 6% PPD+ e 4,7% IGRA+.</p> <p>Fatores: Nenhum dos testes apresentou associação com vacina BCG (OR 4,32, IC 95% 1,06 – 17,5)</p> <p>PPD+ foi associado com a presença de fatores de risco para ILTB (OR 19,8, IC 95% 3,9-102,1), mas não IGRA.</p> <p>IGRA foi associado negativamente com terapia com IS (OR 0,06, IC 95% 0,007-0,5), mas não o PPD.</p>	<p>A adição de IGRA à prática padrão de PPD aumentou o número de casos que foram iniciados na terapia de ILTB.</p>
Amorim et al, 2019 ⁷²	<p>Positividade: PPD+ em pacientes com IBD tratados ou não com anti-TNFα e controles ocorreu em 6,4%, 8,9% e 21,2%, respectivamente. IGRA+ ocorreu em 12,8%, 14,3% e 13,5%, respectivamente.</p> <p>Após início da terapia com anti-TNFα, houve conversão em 8,62% de PPD e 20 % com IGRA.</p> <p>Acurácia: Quando IGRA é considerado como padrão, PPD apresentou baixa sensibilidade (19,05%) e valor preditivo positivo (21,05%).</p> <p>A detecção de ILTB foi aperfeiçoada com a adição de IGRA ao PPD (sensibilidade de 80,95% e VPP de 53,13%)</p> <p>Em pacientes com Doença de Crohn, a sensibilidade e VPP foi muito baixa (0% e 0%) e a adição de IGRA resultou em sensibilidade de 66,67% e PPV de 61,54%.</p>	<p>IGRA foi mais eficaz para detectar ILTB do que PPD e resultou em um valor agregado notável como um teste complementar ao PPD</p>
Çekiç et al, 2015 ⁷³	<p>44 (57,9%) pacientes receberam tratamento com infliximabe e 32 (42,1%) com adalimumabe. Tratamento teve duração média de 15 meses.</p> <p>IGRA+ em 44,7%, negativo em 51,3% e indefinido em 4%.</p> <p>PPD+ em 39,5%, negative em 60,5%.</p> <p>6,6% apresentaram radiografia anormal → 2 IGRA+/PPD+, 2 PPD+ e 1 PPD-/IGRA-</p> <p>ILTB em 59,2% dos pacientes → receberam tratamento TB ativa em 4,7% pacientes. 2 deles eram IGRA-/PPD- e sem anomalias na radiografia. Esses pacientes não receberam quimioprofilaxia.</p> <p>27,6% dos pacientes eram PPD+/IGRA+, 17,1% TST-/IGRA+, 9,2% PPD+/IGRA- e 32 42,1% PPD-/IGRA-.</p> <p>Não houve diferença estatística para pacientes com ou sem imunossuppressores para PPD (P=0,318) e IGRA (P=0,157).</p>	<p>Pacientes com doença inflamatória intestinal que recebem terapia anti-TNF e isoniazida profilático têm um risco reduzido de desenvolver TB ativa. No entanto, apesar da triagem de ILTB, o risco de desenvolver TB ativa persiste.</p>
Papay et al, 2011 ⁷⁴	<p>ILTB foi definido como ao menos um resultado positivo (PPD, IGRA ou radiografia)</p> <p>Positividade: 12,5% PPD+ e 7,2% IGRA+.</p> <p>Fatores: Presença de fatores de risco apresentou associação tanto com PPD (OR: 3,7, 1,5-9,6) como IGRA (OR 3,5, 1,2-11,3).</p> <p>PPD foi associado com radiografia anormal (OR 4,9, 1,1-19,9).</p> <p>Não houve diferença na incidência de PPD+ em pacientes recebendo ou não imunomoduladores. IGRA foi negativamente associado ao uso de imunomoduladores (OR 0,3, 0,1-0,9).</p>	<p>Este estudo revela que a triagem de ILTB pode ser melhor realizada antes do início do tratamento com imunomoduladores</p>

O diagnóstico de ILTB foi avaliado em pacientes com doença inflamatória intestinal no estudo de **Abreu et al**⁷⁰. Dos pacientes, 81% tinham diagnóstico de doença de Crohn e 19% tinham colite ulcerativa. No início do estudo, 15% não tinham tratamento prévio e 85% já recebiam tratamento; 70% com imunossuppressores e 30% com imunobiológicos. PPD+ foi observado em 23% dos pacientes, enquanto 10% apresentaram IGRA+.

Levando em conta o diagnóstico de ILTB (ao menos um teste com resultado positivo), a sensibilidade de PPD foi de 81%, enquanto a sensibilidade de IGRA foi de 35%. Os autores discutem que a utilização de IGRA seria recomendada em casos em que se dê necessidade de evitar casos falso positivos, visto que o teste IGRA apresenta maior especificidade em relação ao PPD⁷⁰.

Al-Taweel et al⁷¹ também avaliaram pacientes com doenças inflamatórias intestinais (85,2% com doença de Crohn e 14,1% com colite ulcerativa). PPD+ foi observado em 6% dos pacientes, enquanto IGRA+ foi observado em 4,7%.

Não houve associação entre a vacina BCG e a positividade dos testes, embora a associação com PPD tenha sido marginalmente significativa (OR 4,32, P=0,0502). Houve uma menor frequência de IGRA+ em pacientes usando imunossuppressores (OR 0,06), o que não foi observado com PPD (OR 3,66). A presença de fatores de risco foi associada apenas à positividade de PPD (OR 19,8).

Amorim et al⁷² avaliaram pacientes com doença inflamatória intestinal, sendo que 83 pacientes tinham doença de Crohn, 20 tinham colite ulcerativa e 52 indivíduos controle. Dos pacientes com doença inflamatória, 56 pacientes ainda não faziam uso de biológicos, enquanto 47 já faziam uso de agentes anti-TNF α .

Quando o IGRA é considerado como padrão, o PPD apresentou baixa sensibilidade (19,05%) e baixo VPP (21,05%). A detecção de ILTB foi aperfeiçoada com a adição do IGRA ao PPD (sensibilidade de 80,95% e VPP de 53,13%). Com base nos dados apresentados, IGRA tem o potencial de ser mais efetivo para detecção de ILTB em comparação ao PPD isolado. O uso de IGRA se justifica nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais antes e durante a terapia anti-TNF α em áreas endêmicas em que existe aplicação ampla de vacina BCG⁷².

No estudo de **Çekiç et al**⁷³, os pacientes com inflamação intestinal (doença de Crohn e colite), 57,9% receberam infliximabe e 42,1% receberam adalimumabe. Ao contrário do observado nos outros estudos, houve uma maior porcentagem de IGRA+ (44,7%) em comparação a PPD+ (39,5%). O uso de terapias imunossupressoras não influencia os resultados dos testes (P=0,318 para PPD e P=0,157 para IGRA).

Além disso, 4,7% dos pacientes recebendo terapia anti-TNF, dos quais 67% apresentaram IGRA-/PPD-, não apresentaram anomalias na radiografia e não receberam quimioprofilaxia. Os outros pacientes que apresentaram TB ativa eram IGRA+/PPD+.

No estudo de [Papay et al⁷⁴](#), 73,1% dos pacientes apresentaram doença de Crohn e 26,9% apresentavam colite ulcerativa. No momento da triagem, 71,6% estavam sob tratamento com imunossupressores. O resultado dos testes foi PPD+ para 12,5% dos pacientes e 7,2% IGRA+.

Tanto a positividade de PPD, como de IGRA foram associadas com a presença de fatores de risco em análise univariada ($P = 0,007$ e $P = 0,03$). PPD+ foi associado com sinais indicativos na radiografia ($P = 0,004$). Não houve diferença na positividade de PPD entre aqueles que receberam ou não tratamento de imunossupressores. Por outro lado, pacientes recebendo imunossupressores apresentaram menor taxa de IGRA+, em comparação àqueles que não receberam ($P = 0,03$). As análises se mantêm nas análises multivariadas.

Considerações:

Com base nos resultados apresentados, recomenda-se que o diagnóstico de ILTB seja realizado anteriormente ao início do tratamento com medicamentos imunossupressores. Além disso, os autores abordaram que o IGRA seja usado para evitar casos falso positivos, visto que este teste apresenta maior especificidade em relação ao PPD e em áreas endêmicas em que existe aplicação ampla de vacina BCG⁷².

4.5.4. Transplantados

As principais características e desfechos dos 10 estudos incluídos com pacientes com transplantados é apresentado na Tabela 7 e na Tabela 8, respectivamente.

Tabela 7. Características dos estudos incluídos com pacientes transplantados

Autores	Ano	País	Desenho	População	Intervenção	Comparadores	Desfecho
Hadaya et al. ⁷⁵	2013	Suíça	Estudo prospectivo	205 pacientes recipientes de transplante renal	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD	Performance dos IGRAs e do PPD
Kim et al. ⁷⁶	2013	Coreia	Estudo prospectivo	97 pacientes recipientes de transplante renal	IGRA	PPD	Diagnóstico de ILTB
Kim et al. ⁷⁷	2010	Coreia	Estudo prospectivo	213 pacientes candidatos ao transplante renal	IGRA	PPD	Diagnóstico de ILTB
Lee et al. ²⁹	2014	Coréia	Estudo prospectivo	391 pacientes adultos, admitidos para o transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas	IGRA	PPD	Desenvolvimento de tuberculose ativa
Mansour et al. ⁷⁸	2012	Egito	Estudo prospectivo	97 pacientes adultos em falência hepatocelular, candidatos ao transplante de fígado	IGRA	PPD	Diagnóstico de ILTB e identificação dos seus fatores de risco
Moon et al. ⁷⁹	2013	Coreia	Estudo prospectivo	244 pacientes candidatos ao transplante de células tronco hematopoiéticas (autólogo – 100; alogênico – 144)	IGRA	PPD	Diagnóstico de ILTB
Muñoz et al. ⁸⁰	2015	Espanha	Estudo prospectivo	50 candidatos a transplante de fígado e 26 candidatos a TMO	IGRA	PPD	Desenvolvimento de tuberculose ativa
Myint et al. ⁸¹	2019	-	RS	24 estudos (N = 7.811 pacientes – transplantes de órgãos sólidos)	IGRA	PPD	Performance do IGRA e do PPD
Nasiri et al. ⁸²	2019	-	RS	16 estudos (2 TMO e 13 de órgãos sólidos)	IGRA	PPD	Performance do IGRA e do PPD
Sayyahfar et al. ⁸³	2018	Irã	Estudo transversal	31 crianças candidatas a transplante renal	IGRA	PPD	Performance do IGRA e do PPD

Tabela 8. Principais resultados dos estudos incluídos com pacientes transplantados

Autores	Resultados	Conclusão
Hadaya, 2013 ⁷⁵	<p>Tempo médio após transplante de 10,4±7,1 anos</p> <p>Positividade: 4,5% dos pacientes apresentaram PPD+, 20,5% T-SPOT.TB+ e 23,5% QFT+.</p> <p>Fatores: Idade mais avançada foi associada com maior taxa de QFT+ (P=0,004) e menor taxa de PPD+ (P=0,039).</p> <p>Apenas T-SPOT.TB teve relação significativa com TB previa. Não houve associação com PPD</p> <p>Entre 9 pacientes com histórico de TB ativa, 1 teve PPD+, 5 tiveram QFT+ e 5 tiveram T-SPOT.TB+.</p> <p>Contagens superiores de linfócitos foi fracamente associado com IGRA (P=0,01).</p> <p>Acurácia: <u>Para detecção de TB prévia:</u> A sensibilidade de T-SPOT.TB, QFT e PPD foi de 55,6% (IC 95% 21,2-86,3), 44,4 (IC 95% 13,7-78,8) e 0 (IC 95% 0 – 33,6). A especificidade foi de 88,6% (80,9 – 93,9), 85,7% (77,5 – 91,8) e 95,2% (89,2 – 98,4) O valor preditivo negativo foi de 95,9% (89,8 – 98,9), 94,7 (88,1 – 98,3) e 91,7 (84,9 – 96,1)</p> <p><u>Para detecção de fatores de risco para ILTB:</u> A sensibilidade foi de 33,3% (19,6-49,5), 33,3 (19,6 – 49,5) e 7,1 (1,5 – 19,5) A especificidade foi de 85,5 (78,9 – 90,7), 80,1 (72,9 – 86,2) e 95,5 (90,8 – 98,2) O valor preditivo negativo foi de 81,9 (75,0 – 87,6), 81,1 (73,8 – 87,0) e 78,4 (71,7 – 84,2)</p> <p>Após acompanhamento de 24±4 meses, não ocorreram casos de TB ativa</p>	<p>O autor reforça que somente com o IGRA não foi possível excluir ILTB, enfatizando a cautela no contexto da terapia imunossupressora crônica.</p>
Kim et al, 2013 ⁷⁶	<p>Análise multivariada: radiografia anormal (OR 27,94, IC 95% = 1,22-636,61, P = 0,037) e PPD+ (OR 7,65, IC 95% 1,75-33,30, P = 0,007) teve associação com IGRA+.</p> <p>Apenas IGRA+ (OR 6,03, IC 95% = 1,51-24,01, P = 0,011) teve associação com PPD+.</p> <p>Especificidade: IGRA: 79,3% vs PPD: 86,9% (diferença não significativa p=0,17)</p> <p>Concordância geral: 79,3% (kappa=0,27, IC 95% -0,03-0,50, p<0,014)</p>	<p>Os autores concluem que os testes de diagnósticos apresentou concordância razoável, sem nenhuma superioridade entre os testes</p>
Kim et al, 2010 ⁷⁷	<p>Positividade: 22% PPD ≥ 5 mm, 10% PPD ≥ 10 mm, 30% IGRA+ e 12% IGRA indeterminado.</p> <p>Acurácia: Sensibilidade e especificidade de PPD: 18% (IC 95% 5–40%) e 91% (IC 95% 86–95%), e para IGRA: 53% (IC 95% 29–76%) e 68% (IC 95% 60–75%).</p> <p>Nenhum fator de risco foi associado com os resultados de IGRA ou PPD.</p> <p>Concordância: entre o T-SPOT e o PPD ≥10 mm foi razoável (k=0,24 IC 95% 0,11-0,36)</p>	<p>O teste T-SPOT apresentou mais positividade do que o PPD em candidatas a transplante renal. No entanto, os autores relatam a importância de mais estudos</p>
Lee et al, 2014 ²⁹	<p>IGRA+: 11,5%; IGRA-: 11,5 e indeterminado em 7,9%</p> <p>3 pacientes IGRA+ desenvolveram TB (6,7%; IR 3,7;100py); 5 pacientes IGRA- ou indeterminado desenvolveram TB (1,6%; IR 1;100 py). Diferença na taxa entre IGRA+ e IGRA-: 2,6/100 py (IC 95% 0,2-5,5, P=0,07]</p> <p>19 pacientes PPD+: 0 casos de TB</p> <p>20 pacientes IGRA+/PPD-: 3 desenvolveram TB (15%, IR 7,3/100 py) após transplante.</p> <p>130 pacientes IGRA- ou ind. /PPD-: 2 desenvolveram TB (1,7%, IR 0,8/100 py)</p>	<p>Os resultados positivos do IGRA predizem o desenvolvimento subsequente de TB em receptores de transplante nos quais a ILTB não pode ser detectada por PPD</p>
Mansour et al, 2012 ⁷⁸	<p>Positividade: PPD+ em 19,59% dos pacientes. IGRA+ em 25,77% e indeterminado em 7,22%.</p> <p>Fatores de risco: identificados em 10,5% dos pacientes com PPD+, mas foram detectados em 24% dos IGRA+.</p> <p>Acurácia: Em comparação ao PPD, IGRA mostrou sensibilidade de 89%, especificidade de 89%, e valores preditivo positivo e negativo de 68 e 97%.</p> <p>Dos pacientes com resultados discordantes, 2 apresentavam</p>	<p>Este estudo evidenciou que o teste QFT pode ser mais útil para o diagnóstico de ILTB do que o PPD entre candidatas a transplante hepático com base nos fatores</p>

	<p>PPD+/IGRA- mas não foram encontrados fatores de risco. 8 pacientes apresentaram PPD- e IGRA+, deles 25% apresentavam fatores de risco.</p>	de risco clínicos.
Moon et al, 2013 ⁷⁹	<p>Positividade: PPD ≥ 5 mm em 15% e ≥ 10 mm em 10% dos pacientes. IGRA+ em 16% e indeterminado em 14%. Fatores: Acompanhamento de 2 anos → 2 pacientes desenvolveram TB após HTC (0,81/ 100 py; IC 95% 0,09–2,93) Incidência de TB em IGRA+: 2,80/100 py (IC 95% 0,07-15,81), em PPD+ (≥ 5 mm): 0/100 py (IC 95% 0-8,00). Diferença não foi significativa (P=0,29) O estudo teve curto período de acompanhamento e o tamanho amostral não teve poder estatístico.</p>	Estes dados demonstram que embora as frequências de resultados positivos nos testes tenham sido semelhantes houve baixa concordância entre estes
Muñoz et al, 2015 ⁸⁰	<p>Fígado: 4,5% dos pacientes IGRA+ desenvolveram TB pós transplante vs 0 IGRA- 4,3% PPD+ desenvolveram TB vs 0 PPD- TMO: 0 IGRA+ desenvolveram TB vs 5,3%IGRA- 0 PPD+ vs 0,56% PPD-</p>	Resultados de valor preditivo positivo dos testes para TB ativa foram similares, e embora o risco de desenvolver TB em pacientes com resultados negativos no início do estudo seja muito baixo, alguns casos ainda podem ocorrer.
Myint et al, 2019 ⁸¹	<p>Fatores: Ambos os testes apresentaram associação com fatores de risco para TB (PPD: OR 3,17; IC 95% 1,55-6,48, IGRA: OR 2,78; IC 95% 1,55-5,01) e evidências radiológicas de Tb prévia (PPD: OR 3,26; IC 95% 1,85-5,73, IGRA: OR 3,85; IC 95% 2,16-6,86). Positividade de IGRA foi mais fortemente associada com a presença de evidências radiológicas de TB vs PPD (OR relativo: 3,24; IC 95% 1,10-9,56).</p>	Os autores reforçam que a positividade de IGRAs está mais associada à presença de evidência radiológica de TB anterior.
Nasiri et al, 2019 ⁸²	<p>Acurácia: PPD: sensibilidade (46% [IC 95% 38–54%]), especificidade (86% [IC 95% 75–93%]), valor preditivo positivo (46,3% [IC 95% 40–52]), valor preditivo negativo (88,7% [IC 95% 87–89]) e <i>odds ratio</i> de diagnóstico (5 [IC 95% 2–12]) IGRA, esses valores foram de: sensibilidade (58% [IC 95% 41–73%]), especificidade (89% [IC 95% 77–95%]), VPP (72,7% [IC 95% 68–76]), VPN (80,6% [IC 95% 78–82]) e <i>odds ratio</i> de diagnóstico (11 [IC 95% 3–46]). SROC (Summary receiver operating characteristic) de PPD foi de 0,52 e de IGRA foi de 0,80.</p>	IGRA foi mais sensível e específico que o PPD no que diz respeito ao diagnóstico de ILTB nos candidatos a transplante, podendo ser complementar ao PPD
Sayyahfar et al 2018 ⁸³	<p>IGRA negativo para todos os pacientes PPD positivo em apenas um caso (12 milímetros) Especificidade: 100% e 96,7% para QFT e PPD, respectivamente</p>	Os autores destacam que PPD apresentou bons resultados de acurácia como o IGRA para crianças pediátricas candidatas à transplante renal.

Hadaya et al.⁷⁵ avaliaram a performance de dois testes IGRAs (T-SPOT e QFT) e do PPD em 205 pacientes que realizaram transplante renal e estavam sob tratamento com imunossupressores. A prevalência de PPD+ (≤ 5 mm) foi de 4,5% em comparação a 23,5% para QFT e 20,5% para T-SPOT.

Fatores de risco não foram associados com a positividade de PPD. No entanto, a positividade de IGRA foi associada com histórico de TB ativa, nascimento em local de alta incidência e contato com TB.

Quando detecção de fatores de risco foi usada como base de avaliação, a sensibilidade de T-SPOT, QFT e PPD foi de 33,3%, 33,3% e 7,1%, respectivamente. A especificidade foi de

85,5%, 80,1% e 95,5% e o valor preditivo negativo foi de 81,9%, 81,1% e 78,4%, respectivamente. Após acompanhamento de 2 anos, não ocorreram casos de TB ativa⁷⁵.

Kim et al (2013)⁸⁴ avaliaram pacientes candidatos a transplante renal. A diferença na especificidade dos testes não foi estatisticamente significativa (IGRA: 79,3% vs PPD: 86,9%). A positividade de IGRA foi associada com anomalias na radiografia (OR: 27,94), o mesmo não foi observado para a positividade de PPD.

O estudo de **Kim et al (2010)**⁷⁷ foi conduzido com candidatos a transplante renal. Dos pacientes, 10% apresentaram PPD+, 30% apresentaram IGRA+ e 12% apresentaram IGRA indeterminado. 22 pacientes apresentaram fatores de risco para ILTB, sendo que 82% apresentou PPD- e 41% apresentou IGRA-. A sensibilidade e especificidade de PPD foi de 18% e 91%, respectivamente, enquanto de IGRA foi de 53% e 68%. Fatores clínicos de risco não foram associados com a positividade de nenhum dos testes avaliados.

No estudo de **Lee et al**⁸⁵ pacientes que realizaram transplante de medula óssea foram acompanhados durante um período médio de 1,3 anos. 11,5% apresentaram IGRA+ e 7,9% apresentaram IGRA indeterminado. A diferença na taxa de incidência de TB ativa entre IGRA+ e IGRA- foi de 4,7/100 pessoas-ano, $P=0,01$).

Nenhum paciente PPD+/IGRA- desenvolveu TB, enquanto a taxa de incidência de TB ativa foi de 7,3/100 pessoas-ano. A taxa de incidência de TB ativa em IGRA-/PPD- foi de 0,8/100 pessoas-ano.

Os dados mostram que pacientes IGRA+ apresentaram maior risco de progressão para TB ativa em comparação a pacientes IGRA-, o que sugere que o IGRA é o teste mais adequado para predição de TB ativa após transplante de medula óssea. No subgrupo de pacientes que realizou ambos os testes, nenhum paciente PPD+ evoluiu para TB ativa. Dessa forma, o estudo sugere que IGRA seja mais sensível e específico para predição de TB ativa após transplante de medula óssea.

Em estudo com pacientes com falência hepática candidatos à transplante de fígado, publicado por **Mansour et al.**, 25,77% dos pacientes apresentaram IGRA+ e 19,6% apresentaram PPD+. Foram identificados fatores de risco em 10,5% dos pacientes com PPD+ (incluindo contato com caso ativo de TB e histórico de exposição ocupacional) e em 24% dos IGRA+ (incluindo casos com alterações radiográficas e/ou tratamento prévio contra TB ativa). Dentre os 10 pacientes identificados com fatores de risco clínico para a ILTB, 80% tiveram PPD- e apenas 40% foram IGRA- ⁷⁸. Os autores concluem que IGRA pode ser uma opção mais adequada para candidatos a transplante hepático.

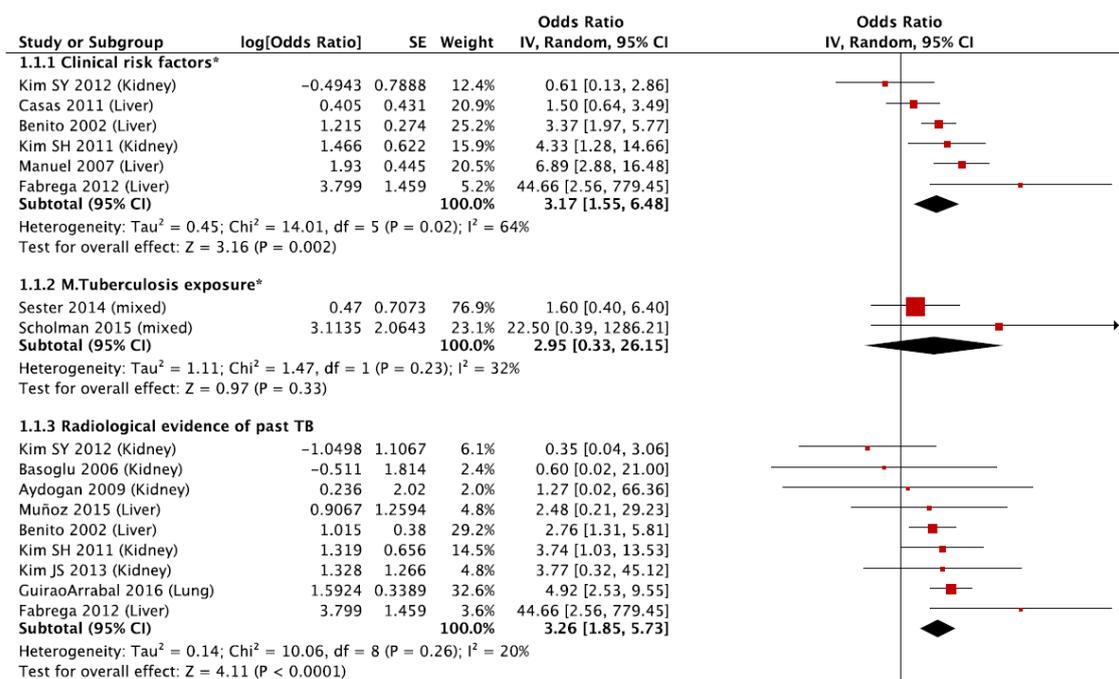
Moon et al⁷⁹ aplicaram os testes IGRA e PPD em pacientes antes do transplante de medula óssea. Foi observado que 10% dos pacientes apresentaram PPD+, 16% apresentou

IGRA+ e 14% apresentou resultado indeterminado. Os pacientes foram acompanhados por período de 0,8 anos e nenhum paciente recebeu quimioprofilaxia por causa do risco de hepatotoxicidade e possibilidade de interação com outros agentes imunossupressores. A taxa de incidência de TB ativa foi de 0,81/100 pessoas-ano. Para pacientes IGRA+ a taxa foi de 2,80/100 pessoas-ano, para pacientes PPD+ a taxa foi de 0/100 pessoas-ano (diferença da incidência: 2,80, P = 0,29).

O estudo de **Muñoz et al⁸⁰** avaliou pacientes candidatos a transplante de fígado e de células tronco. Nenhum dos pacientes recebeu quimioprofilaxia secundária. O grupo que seria submetido ao transplante de fígado foi acompanhado por um período médio de 47,5 meses pós transplante, sendo que houve um caso de TB ativa (PPD+ e IGRA+). O grupo TMO foi acompanhado por período médio de 47,5 meses pós transplante, durante o qual houve um caso de TB ativo (PPD- e IGRA-). A taxa de TB ativa pós transplante foi baixa e comparável entre os dois testes.

Myint et al⁸¹ realizaram revisão sistemática seguida por metanálise incluindo 24 estudos. A análise revelou associação entre fatores de risco e a positividade tanto de IGRA como PPD. Tanto para IGRA quanto para PPD o risco de positividade foi maior para pacientes com presença de fatores de risco (PPD: OR 3,17; IGRA: OR 2,78) e evidência radiológica de TB prévia (PPD: OR 3,26; IGRA: OR 3,85) (Figura 17 e Figura 18).

PPD+ foi associado com histórico de contato com TB ativa (OR 2,96). IGRA+ foi associado com TB prévia (OR 4,07) ou exposição à TB (OR 1,86) (Figura 19). Uma comparação entre os testes mostrou que a positividade de IGRA foi mais fortemente associada com a presença de evidências radiológicas de TB (OR: 3,24)⁸¹.



1.1.4 Contact history

Ahmadinejad 2013 (Mixed)	-0.781	1.492	10.8%	0.46 [0.02, 8.53]
Muñoz 2015 (Liver)	0.1671	1.4436	11.5%	1.18 [0.07, 20.02]
Aydogan 2009 (Kidney)	0.236	2.02	5.9%	1.27 [0.02, 66.36]
Kim SH 2011 (Kidney)	0.452	1.527	10.3%	1.57 [0.08, 31.34]
Merino 2010 (Kidney)	1.77	0.624	61.6%	5.87 [1.73, 19.95]
Subtotal (95% CI)			100.0%	2.96 [1.13, 7.73]

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 3.52$, $df = 4$ ($P = 0.47$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 2.22$ ($P = 0.03$)

1.1.5 Previous TB

Agarwal 2010 (Kidney)	-0.529	1.062	15.1%	0.59 [0.07, 4.72]
Kim SY 2012 (Kidney)	-0.0834	0.8048	18.4%	0.92 [0.19, 4.45]
Kim JS 2013 (Kidney)	-0.059	1.542	10.2%	0.94 [0.05, 19.36]
Ahmadinejad 2013 (Mixed)	0.548	1.647	9.4%	1.73 [0.07, 43.64]
Kim SH 2011 (Kidney)	1.846	0.743	19.3%	6.33 [1.48, 27.17]
GuiraoArrabal 2016 (Lung)	2.9638	0.6384	20.7%	19.37 [5.54, 67.70]
Scholman 2015 (mixed)	3.4233	2.0802	6.8%	30.67 [0.52, 1808.80]
Subtotal (95% CI)			100.0%	3.17 [0.92, 10.93]

Heterogeneity: $\tau^2 = 1.51$; $\chi^2 = 15.16$, $df = 6$ ($P = 0.02$); $I^2 = 60\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.83$ ($P = 0.07$)

1.1.6 BCG vaccination

Basoglu 2006 (Kidney)	-2.398	1.875	1.9%	0.09 [0.00, 3.59]
Aydogan 2009 (Kidney)	-2.197	0.852	8.2%	0.11 [0.02, 0.59]
Kim SH 2011 (Kidney)	-0.847	0.506	17.7%	0.43 [0.16, 1.16]
Shankar 2005 (Kidney)	-0.427	0.424	21.8%	0.65 [0.28, 1.50]
Muñoz 2015 (Liver)	-0.3483	0.6262	13.2%	0.71 [0.21, 2.41]
Casas 2011 (Liver)	-0.176	0.444	20.7%	0.84 [0.35, 2.00]
Fabrega 2012 (Liver)	0.548	2.007	1.7%	1.73 [0.03, 88.38]
Kim SY 2012 (Kidney)	0.94	1.0772	5.5%	2.56 [0.31, 21.14]
Lindemann 2009 (Liver)	1.036	0.889	7.6%	2.82 [0.49, 16.09]
Scholman 2015 (mixed)	1.1217	2.025	1.7%	3.07 [0.06, 162.49]
Subtotal (95% CI)			100.0%	0.67 [0.40, 1.14]

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.15$; $\chi^2 = 11.57$, $df = 9$ ($P = 0.24$); $I^2 = 22\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.47$ ($P = 0.14$)

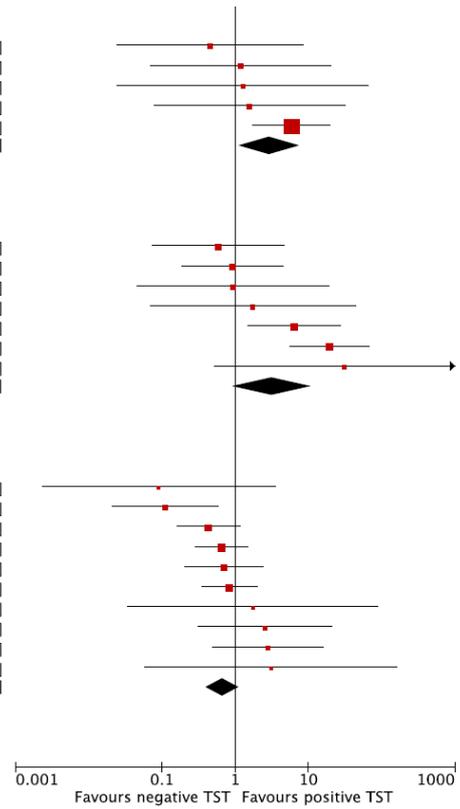


Figura 17. Metanálise dos fatores de riscos relacionados a PPD

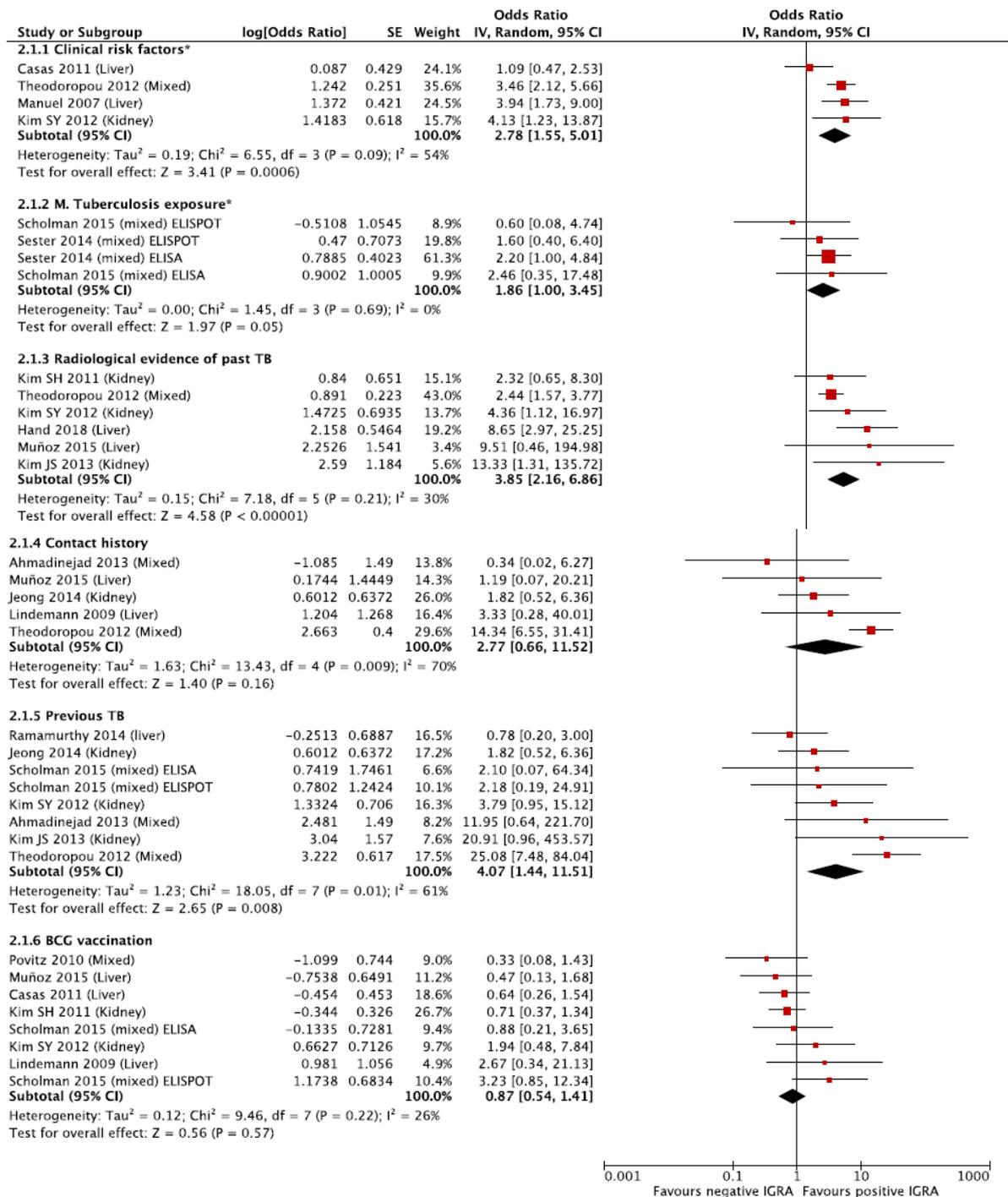


Figura 18. Metanálise dos fatores de riscos relacionados a IGRA

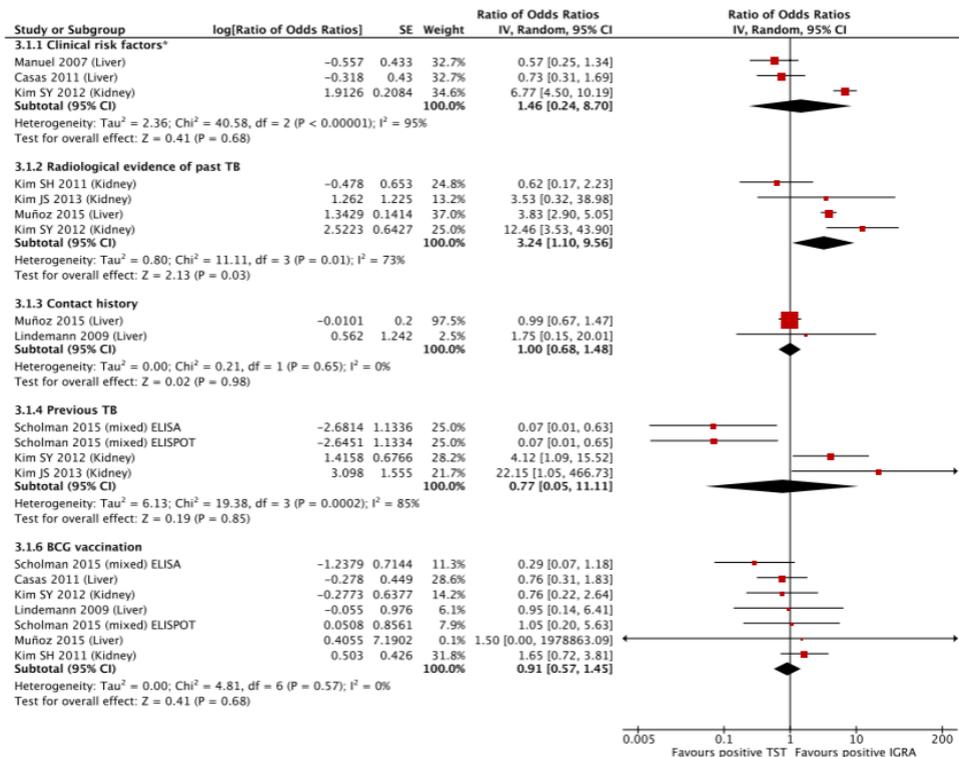


Figura 19. Metanálise da performance de PPD e IGRA

Os resultados mostram que IGRA tem potencial para ser o melhor teste para o diagnóstico de ILTB pela sua maior associação com evidências radiográficas⁸¹.

Nasiri e colaboradores⁸² desenvolveram revisão sistemática seguida por metanálise envolvendo 16 estudos com pacientes elegíveis a transplantes; dois dos estudos eram com pacientes elegíveis a transplante de células tronco, enquanto o restante envolveu pacientes que necessitavam de transplante de órgãos sólidos. A análise combinada de dados mostrou que em relação ao PPD, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e *odds ratio* de diagnóstico foram: 46% (IC 95% 38–54%), 86% (IC 95% 75–93%), 46,3% (IC 95% 40–52), 88,7% (IC 95% 87–89) e 5 (IC 95% 2–12), respectivamente (Figura 20). Para IGRA, esses valores foram de: 58% (IC 95% 41–73%), 89% (IC 95% 77–95%), 72,7% (IC 95% 68–76), 80,6% (IC 95% 78–82) e 11 (IC 95% 3–46) (Figura 21). A curva SROC (*Summary receiver operating characteristic*) de PPD foi de 0,52 e de IGRA foi de 0,80.

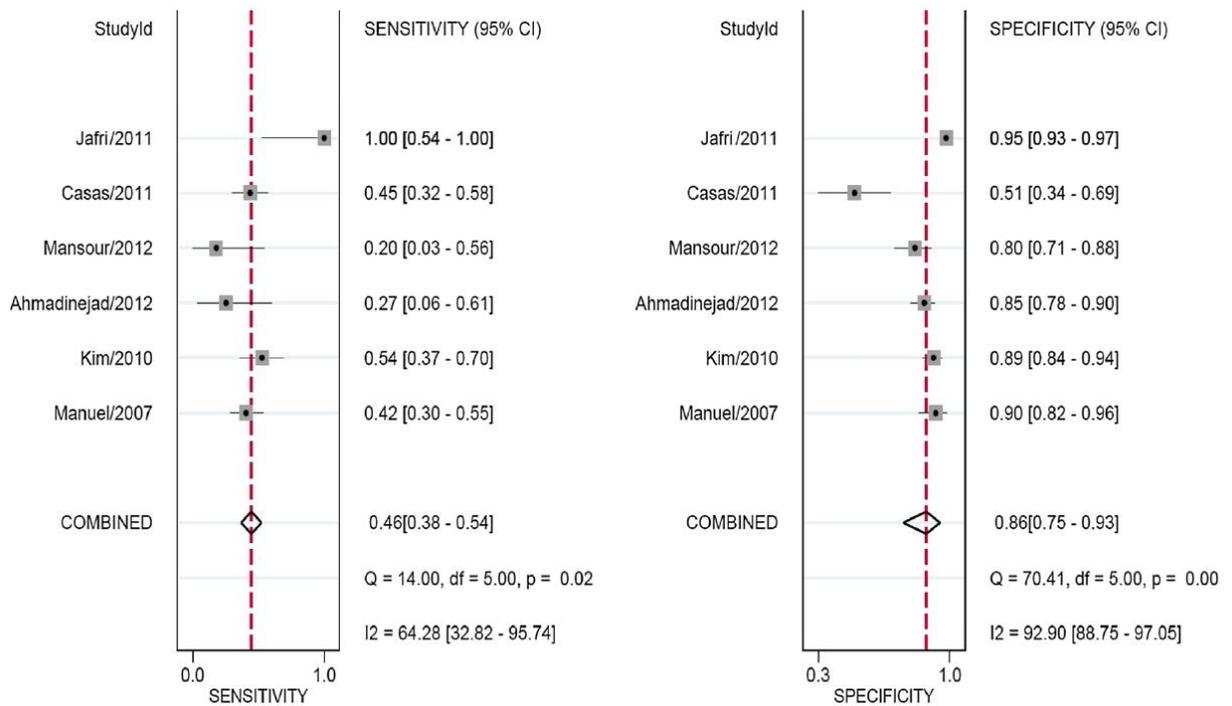


Figura 20. Metanálise da acurácia de PPD

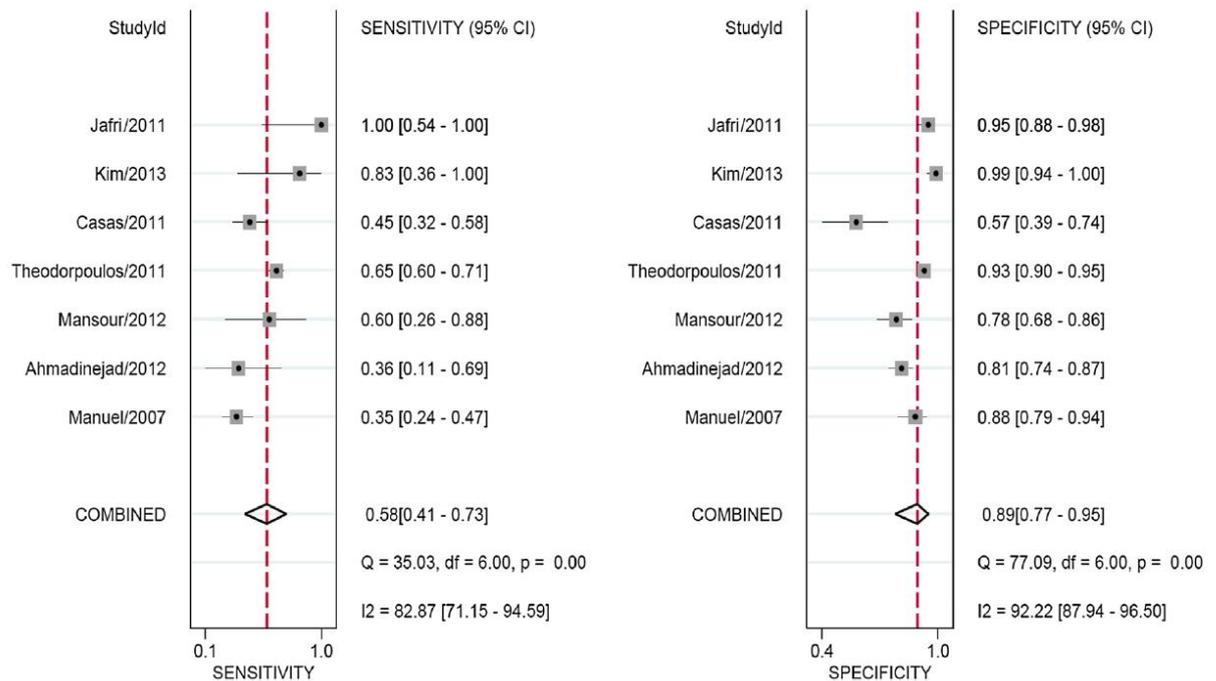


Figura 21. Metanálise da acurácia de PPD

Sayyahfar et al (2018)⁸³ avaliaram 31 crianças com idade média de $8,79 \pm 3,60$, candidatas a transplante renal. Todos haviam recebido vacina BCG e nenhum havia documentado exposição anterior a TB. Os pacientes foram submetidos ao teste de QFT e PPD,

sendo o QFT negativo em todos os pacientes e o PPD positivo em apenas um caso (12 milímetros), estabelecendo uma especificidade de 100% e 96,7% para QFT e PPD, respectivamente.

Os autores concluem que IGRA apresenta maior especificidade e sensibilidade em relação ao PPD no diagnóstico de ILTB em candidatos a transplantes. Dessa forma, IGRA deveria ser incluído no algoritmo de triagem desses pacientes⁸².

Considerações:

Os resultados dos estudos com pacientes transplantados demonstram o benefício do teste IGRA para detecção de ILTB com relação à acurácia e capacidade de predição de desenvolvimento de TB ativa, em comparação ao PPD.

4.6. Avaliação do risco de viés

Todos os estudos primários apresentaram baixo risco de viés e aplicabilidade adequada para todos os domínios (Tabela 9). Embora em parte dos estudos não esteja claro se os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste padrão, julga-se que o teste IGRA tenha interpretação objetiva (limiar) e, portanto, seja baixo o risco de introdução de viés. A avaliação dos artigos das demais populações também apontou para baixo risco de viés.

Tabela 9. Avaliação do risco de viés e aplicabilidade dos estudos primários (QUADAS-2)

ESTUDO	RISCO DE VIÉS				APLICABILIDADE		
	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência	Fluxo e tempo	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência
ESTUDOS COM PACIENTES COM COMPROMETIMENTO RENAL							
Al Jahdali et al. ⁴⁵	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Al Wakeel et al. ⁴⁶	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Dilektasli e Eyuboglu ⁴⁷	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Hoffmann et al. ⁴⁹	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Lee et al. ¹²	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Passalent et al. ⁵⁰	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Seyhan et al. ⁵²	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Seyhan et al. ⁵³	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Al Jahdali et al. ⁴⁵	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
ESTUDOS COM PACIENTES COM DOENÇA REUMÁTICA							
Costantino et al. ⁵⁴	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Hanta et al. ⁵⁵	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Hsia et al. ⁵⁶	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Jung et al. ⁵⁷	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Jung et al. ⁵⁸	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Kim et al. ⁵⁹	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Klein et al. ⁶⁰	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊

Kleinert et al. ⁶¹	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Lee et al. ⁶²	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Paluch-Oleś et al. ⁶³	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Ponce de Leon et al. ⁶⁴	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Sargin et al. ⁶⁶	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Tannus Silva et al. ⁶⁸	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Vassilopoulos et al. ⁶⁹	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
ESTUDOS COM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL																	
Abreu et al. ⁷⁰	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Al-Taweel et al. ⁷¹	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Amorim et al. ⁷²	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Çekiç et al. ⁷³	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Papay et al. ⁷⁴	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
ESTUDOS COM PACIENTES COM PACIENTES TRANSPLANTADOS																	
Hadaya et al. ⁷⁵	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Kim et al. ⁷⁶	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Kim et al. ⁷⁷	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Lee et al. ²⁹	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Mansour et al. ⁷⁸	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Moon et al. ⁷⁹	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Muñoz et al. ⁸⁰	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Myint et al. ⁸¹	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Nasiri et al. ⁸²	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Sayyahfar et al. ⁸³	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊

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

A maior parte das revisões sistemáticas apresentaram qualidade metodológica moderada. Nenhuma das revisões sistemáticas apresentou protocolo do estudo (Q2) e lista de estudos excluídos após leitura na íntegra (Q7). No entanto, todas apresentaram critérios de inclusão e exclusão bem estabelecidos (Q1 e Q3) e as revisões que conduziram meta-análise, tiveram este domínio considerado metodologicamente satisfatório (Q11). A revisão de Song et al.⁶⁷ foi considerada como criticamente baixa devido a não atender a maior parte dos domínios; a estratégia de busca não foi apresentada de forma clara, não foi especificada se houve tentativa de minimizar erros na seleção de estudos, e coleta de dados, se foi feita a avaliação em duplicata, avaliação da qualidade dos estudos não foi realizada.

Tabela 10. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (AMSTAR)

Revisão	Q 01	Q 02	Q 03	Q 04	Q 05	Q 06	Q 07	Q 08	Q 09	Q 10	Q 11	Q 12	Q 13	Q 14	Q 15	Q 16	#
Ferguson et al. ⁴⁸	S	N	S	PS	S	S	N	S	S	N	S	S	N	S	N	N	😊
Myint et al. ⁸¹	S	N	S	PS	S	S	N	PS	S	N	S	N	N	S	N	S	😊
Nasiri et al. ⁸²	S	N	S	PS	S	S	N	PS	S	N	S	N	N	S	N	S	😊
Rogerson et al. ⁵¹	S	N	S	PS	S	S	N	PS	S	N	S	N	N	S	N	S	😊
Ruan et al. ⁶⁵	S	N	S	PS	S	S	N	PS	S	N	S	N	N	S	N	N	😊
Song et al. ⁶⁷	S	N	N	PS	N	N	N	PS	N	N	-	-	N	N	-	S	😞

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

4.7. Avaliação da qualidade de evidência

Foi realizada a avaliação GRADE dos dois principais desfechos avaliados na revisão sistemática, como apresentado no Quadro 2. A avaliação da qualidade foi realizada para análise de teste diagnóstico, sendo que o principal desenho dos estudos avaliados apresentou desenho de coorte (transversal) e houve diminuição no nível de evidência em relação a ambos os desfechos devido à imprecisão.

Quadro 2. Recomendação e nível da evidência de acordo com o sistema GRADE.

RECOMENDAÇÃO	NÍVEL DA EVIDÊNCIA
Associação entre fatores de risco para TB e positividade do teste IGRA	Moderado
Capacidade do teste IGRA em prever o desenvolvimento de TB ativa	Moderado

Interpretação: Nível da evidência MODERADO – trabalhos futuros podem ter impacto importante na estimativa de efeito.

5. ANÁLISE ECONÔMICA

Esta avaliação econômica objetivou avaliar o custo-efetividade do teste IGRA em comparação ao PPD, bem como o impacto orçamentário da sua incorporação no Sistema de Único de Saúde (SUS) brasileiro, no diagnóstico de ILTB.

5.1. Análise de custo-efetividade

5.1.1. População

A seleção das populações-alvo para o desenvolvimento desta análise de custo-efetividade deu-se a partir dos resultados da revisão sistemática de literatura. A avaliação econômica foi conduzida para as seguintes populações:

- Pacientes com doença renal avançada em diálise;
- Pacientes com doenças reumatológicas;
- Pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos
- Pacientes com doença inflamatória intestinal

5.1.2. Comparadores

O PPD foi selecionado como único comparador para esta avaliação econômica por ser amplamente utilizado no diagnóstico de ILTB em todo o Brasil e estar disponível no SUS.

5.1.3. Modelo

Foi utilizado um modelo híbrido entre árvore de decisão e modelo de estados transicionais do tipo Markov para simular o curso clínico de um paciente que seria testado para a ILTB (Figura 22). Ao entrar no modelo, o paciente possui a possibilidade de ser testado com IGRA ou PPD. Para cada um dos braços, foram adotadas probabilidades de o resultado ser positivo verdadeiro, falso positivo, negativo verdadeiro ou falso negativo. Assumiu-se que todos os pacientes com resultado positivo receberiam quimioprofilaxia secundária com isoniazida. Para todos os possíveis resultados, consideraram-se as probabilidades de o caso se desenvolver para TB ativa ou não haver progressão.

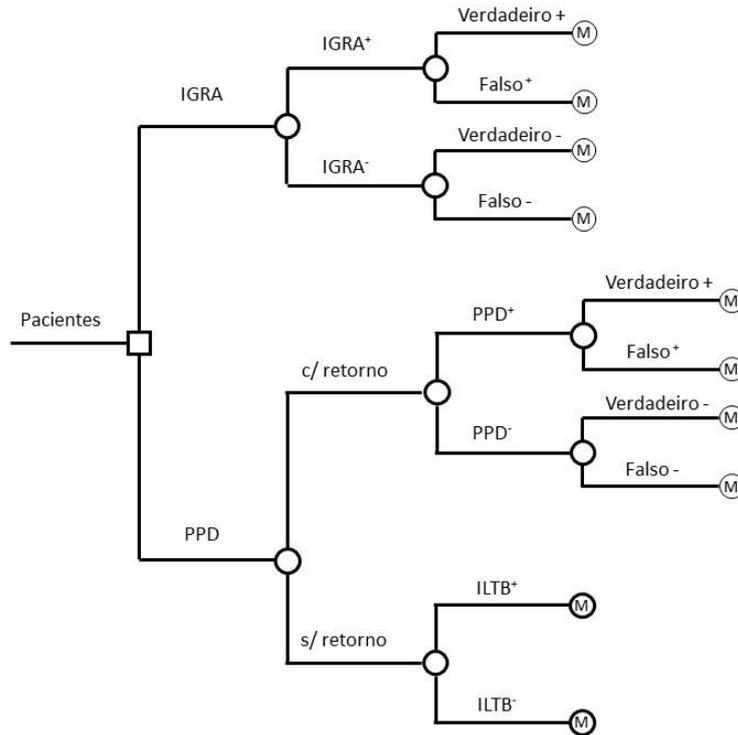


Figura 22. Árvore de decisão

IGRA: teste de liberação de interferon-gama; PPD: teste tuberculínico.

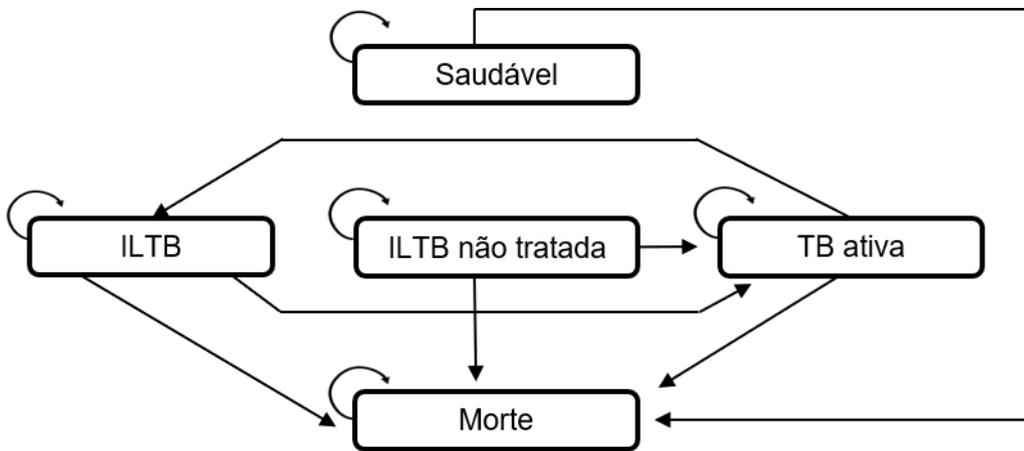


Figura 23. Modelo de estados transacionais do tipo Markov

5.1.4. Probabilidades de transição

As probabilidades de transição foram extraídas da literatura e especificadas para cada população analisada. Os parâmetros utilizados para alimentar a árvore de decisão estão descritos na Tabela 11 e Tabela 12.

Tabela 11. Probabilidades relacionada à árvore de decisão (IGRA)

	Artrite reumatoide	Transplantados-sólido	Insuficiência renal	Inflamação intestinal
IGRA positivo	39,40% ⁶⁶	23,50% ⁷⁵	45,30% ⁴⁶	14,30% ⁷²
IGRA negativo	60,60% ⁶⁶	76,50% ⁷⁵	54,70% ⁴⁶	85,70% ⁷²
IGRA verdadeiro positivo	83,80% ⁶⁶	33,30% ⁷⁵	53% ⁴⁸	100% ⁷²
IGRA falso positivo	16,20% ⁶⁶	66,70% ⁷⁵	47% ⁴⁸	0% ⁷²
IGRA verdadeiro negativo	76,70% ⁶⁶	80,10% ⁷⁵	69% ⁴⁸	100% ⁷²
IGRA falso negativo	23,30% ⁶⁶	19,90% ⁷⁵	31% ⁴⁸	0% ⁷²

Tabela 12. Probabilidades relacionada à árvore de decisão (PPD)

	Artrite reumatoide	Transplantados - sólido	Insuficiência renal	Inflamação intestinal
PPD com retorno	100%*	100,0%*	100%*	100,0% ⁷²
PPD sem retorno	0%*	0,0%*	0%*	0,0% ⁷²
PPD positivo	43,10% ⁶⁶	4,50% ⁷⁵	17,40% ⁴⁶	8,9% ⁷²
PPD negativo	56,90% ⁶⁶	95,50% ⁷⁵	82,60% ⁴⁶	91,1% ⁷²
PPD verdadeiro positivo	54,60% ⁶⁶	7,1% ⁷⁵	31% ⁴⁸	19,1% ⁷²
PPD falso positivo	45,40% ⁶⁶	92,9% ⁷⁵	69% ⁴⁸	81,0% ⁷²
PPD verdadeiro negativo	53,60% ⁶⁶	95,50% ⁷⁵	63% ⁴⁸	88,8% ⁷²
PPD falso negativo	46,40% ⁶⁶	4,50% ⁷⁵	37% ⁴⁸	11,2% ⁷²
ILTB positiva	47,70% ⁶⁶	0,00%	0,00%	16,5% ⁷²
ILTB negativa	52,30% ⁶⁶	0,00%	0,00%	83,5% ⁷²

As probabilidades de transição para o modelo de Markov relacionado a cada população se encontram entre a Tabela 13 e 16.

Tabela 13. Probabilidades de transição (artrite reumatoide)

	Saudável	ILTB	ILTB s/ tratamento	TB ativa	Morte
Saudável	96,15%*	-	-	-	3,85% ⁸⁶
ILTB	-	95,18%*	-	0,97% ⁶²	3,85% ⁸⁶
ILTB s/ tratamento	-	-	92,92%*	3,3% ⁶²	3,85% ⁸⁶
TB ativa	-	70% ⁸⁷	-	23,76%*	6,24% ^{86,88}
Morte					1

*valor calculado

Tabela 14. Probabilidades de transição (transplantados – órgãos sólidos)

	Saudável	ILTB	ILTB s/ tratamento	TB ativa	Morte
Saudável	77%*	-	-	-	23,00% ⁸⁹
ILTB	-	77%*	-	0% ¹⁴	23,00% ⁸⁹
ILTB s/ tratamento	-	-	72,18%*	4,8%* ¹⁴	23,00% ⁸⁹
⁸⁹ TB ativa	-	70% ⁸⁷	-	0,00%*	30,00% ⁹⁰
Morte					100,00%

Tabela 15. Probabilidades de transição (insuficiência renal)

	Saudável	ILTB	ILTB s/ tratamento	TB ativa	Morte
Saudável	81,80%*	-	-	-	18,20% ⁹¹
ILTB	-	80,46%*	-	1,3% ^{12,92}	18,20% ⁹¹
ILTB s/ tratamento	-	-	78,46%*	3,34% ¹²	18,20% ⁹¹
TB ativa	-	65%*	-	-	35,00% ⁹³
Morte					100%

Tabela 16. Probabilidades de transição (doença inflamatória intestinal)

	Saudável	ILTB	ILTB s/ tratamento	TB ativa	Morte
Saudável	99,91%*	-	-	-	0,09% ⁹⁴
ILTB	-	97,97%*	-	1,94% ⁹⁵	0,09% ⁹⁴
ILTB s/ tratamento	-	-	97,67%*	2,24% ⁹⁵	0,09% ⁹⁴
TB ativa	-	70% ⁸⁷	-	-	0,15 ^{88,94}
Morte					100%

5.1.5. Perspectiva

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

5.1.6. Uso de recursos

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

Testes diagnósticos para tuberculose

Os custos dos testes diagnósticos estão apresentados na Tabela 17. Além desses custos, assume-se que pacientes que realizam IGRA necessitam de uma consulta com enfermagem, enquanto pacientes que realizam PPD necessitam de duas consultas com enfermagem. Dessa forma, o custo total de IGRA é de R\$ 67,99, enquanto o custo total de PPD é de R\$ 16,52.

Tabela 17. Custo dos testes diagnósticos

Teste	Custo
Teste de liberação de interferon-gama (IGRA)	R\$ 96,00*
Teste tuberculínico (PPD)	R\$ 3,80**

* Dado do fabricante

**Painel de Preços (Ministério da Economia). – Cada frasco contém 7 doses⁹⁶.

Custos de medicamentos e recursos de saúde para tuberculose

Custos relacionados aos medicamentos usados em quimioprofilaxia, tratamento de tuberculose ativa, tratamento de complicações, exames complementares e diárias hospitalares foram extraídos da literatura, CMED, Banco de Preços em Saúde e Sigtap, como apresentado na Tabela 18.

Tabela 18. Custo de medicamentos e recursos de saúde

Componente	Custo Unitário	Fonte
Estadia hospitalar	R\$ 73,72	Sigtap
Diária UTI	R\$ 139,00	Sigtap
Rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, concentração:150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg	R\$ 0,80	BPS
Isoniazida 200 mg + rifampicina 300 mg x 500	R\$ 0,55	BPS
Consulta médica	R\$ 10,00	Sigtap
Consulta médica em emergência	R\$ 11,00	Sigtap
Radiografia tórax	R\$ 9,50	Sigtap
Baciloscopia direta p/ baar tuberculose	R\$ 4,20	Sigtap
antibiograma p/ micobacterias	R\$ 13,33	Sigtap
Isoniazida 100 mg	R\$ 0,07	BPS
AST, ALT, GGT, bilirrubina total e frações, proteínas totais e frações, fosfatase alcalina, coagulograma	R\$ 16,13	Sigtap
TC Crânio	R\$ 97,44	Sigtap
PCR	R\$ 35,57	Sigtap

Punção lombar	R\$ 7,04	Sigtap
Dexametasona 0,4mg/ml - frasco 2,5ml	R\$ 0,29	BPS
TC Tórax	R\$ 136,41	Sigtap
Fibrobroncoscopia	R\$ 36,02	Sigtap
Lobectomia Pulmonar	R\$ 1260,20	Sigtap

Custo do tratamento de quimioprofilaxia

O protocolo de tratamento diretamente observado⁹⁷ preconiza que a profilaxia deve ser feita pelo período de 6 meses, considerando a dose de isoniazida 10 mg/kg de peso corporal, até a dose máxima de 300 mg/dia, sendo necessária a realização da prova tuberculínica após 3 meses de tratamento. Para o caso base foi considerado um adulto com 70kg de peso corporal. Com base na opinião de especialistas, assume-se a realização de duas radiografias e três consultas médicas no período de tratamento. Além dos custos de tratamento foram adicionados aqueles relativos ao tratamento de hepatotoxicidade (R\$ 69,94) para 1,80% desta população que é acometida por este evento adverso⁹⁸, desta maneira totalizando R\$ 1,26 (Tabela 19).

Tabela 19. Custo da quimioprofilaxia

Procedimentos	Frequência de uso	Custo
Isoniazida 100 mg	540	R\$ 35,10
prova tuberculínica	1	R\$ 16,40
consulta médica	3	R\$ 30,00
radiografia tórax	2	R\$ 19,00
Hepatotoxicidade	1,8%	R\$ 1,26

Custos de tratamento da tuberculose ativa

Os custos de tratamento de tuberculose são compostos pela relação e frequência de uso, somadas às complicações da tuberculose ativa e respectivas incidências.

As frequências utilizadas na realização de exames foram baseadas na opinião de especialistas da área e recomendações do Ministério da Saúde⁹⁷ (Tabela 20).

Tabela 20. Tratamento da tuberculose ativa

Componente	Proporção de uso	Custo
Rifampicina associada à isoniazida, pirazinamida e etambutol, concentração:150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg	240 (4 comprimidos por 2 meses)	R\$192,00

Isoniazida 200 mg + rifampicina 300 mg	240 (2 comprimidos por 4 meses)	R\$132,00
Consulta médica	3	R\$ 30,00
Radiografia tórax	2	R\$ 19,00
Baciloscopia direta p/ baar tuberculose	2	R\$8,40
Antibiograma p/ micobacterias	1	R\$ 13,33

Adicionalmente, foram estimados os custos da busca por contatos dos pacientes que desenvolveram tuberculose ativa. Assume-se que cada caso de TB ativa tenha 4 contatos e que os mesmos realizem PPD, radiografia de tórax e uma consulta médica. Dos contatos, estima-se que 40%⁹⁹ apresentem PPD positivo e, portanto, realizam a quimioprevenção. Assim, o custo total do tratamento da TB ativa é de R\$ 394,73. Por fim, soma-se o custo médio por hospitalização por tuberculose, de R\$1.500,00, totalizando 2.296,81 .

5.1.7. Análise de Sensibilidade Determinística

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

As probabilidades de transição foram variadas de acordo com os intervalos de confiança reportados nos estudos dos quais foram extraídos ou a partir de dados de estudos adicionais nas respectivas populações. Os custos dos testes diagnósticos, de quimioprevenção e tratamento de TB foram variados em mais ou menos 20%.

5.1.8. Análise de Sensibilidade Probabilística

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

Os resultados são apresentados sob forma de plano de custo-efetividade, cujo objetivo é mostrar a distribuição do custo e benefício incremental sob cenário de incerteza.

5.1.9. Resultados

Com base nos parâmetros utilizados, os resultados são apresentados de acordo com a população, sendo o desfecho analisado de casos de TB ativa evitados.

5.1.9.1. Pacientes com artrite reumatoide

A análise baseada na população com artrite reumatoide mostrou que houve um pequeno incremento no número de casos de TB ativa evitados com a utilização de IGRA, com um incremento de R\$ 20.192 por paciente (Tabela 21).

Tabela 21. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes com artrite reumatoide

Comparadores	Custos (BRL)	TB ativa
PPD	R\$ 308	0,06
IGRA	R\$ 660	0,04
Incremental	R\$ 352	0,02
RCEI		R\$ 20.192

A Figura 24 traz os resultados da análise probabilística de IGRA em comparação ao PPD na detecção de tuberculose latente em pacientes com artrite reumatoide.

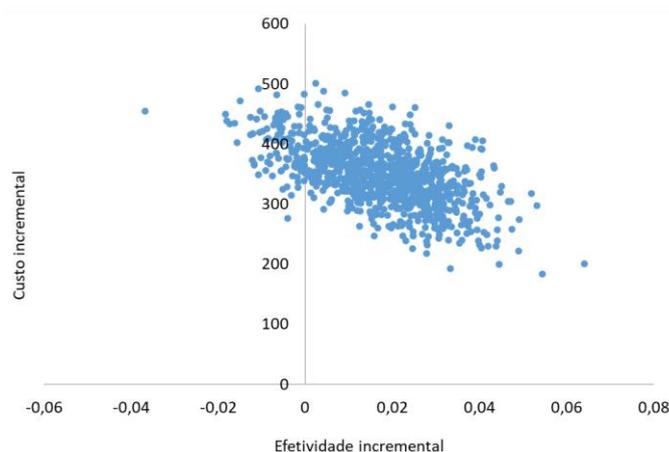


Figura 24. Gráfico de dispersão – artrite reumatoide.

5.1.9.2. Pacientes transplantados – órgãos sólidos

Para a população elegível a transplante de órgão sólidos, o número de casos de TB ativa é o mesmo entre as tecnologias avaliadas. Em cinco anos, o incremento no custo com o uso de IGRA é de apenas R\$ 360 por paciente em cinco anos (

Tabela 22).

Tabela 22. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em transplantados de órgão sólidos

Comparadores	Custos (BRL)	TB ativa
PPD	R\$ 36	0,0
IGRA	R\$ 396	0,0
Incremental	R\$ 360	0
RCEI	Maior custo e mesma eficácia	

A Figura 25 traz os resultados da análise probabilística, corroborando os dados determinísticos.

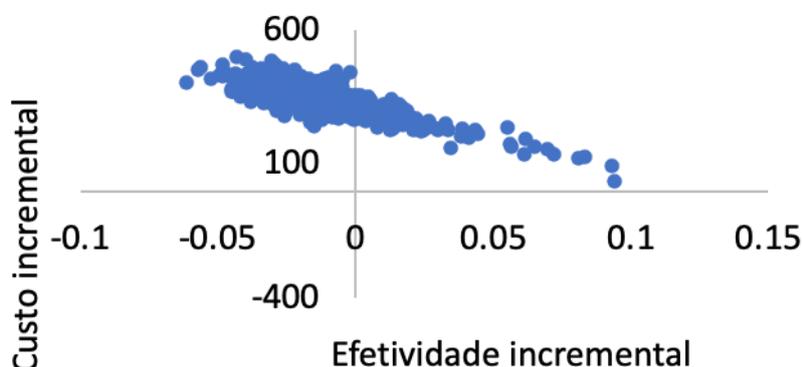


Figura 25. Gráfico de dispersão – transplante de órgão sólidos.

5.1.9.3. Pacientes com insuficiência renal

Para pacientes com insuficiência renal submetidos à hemodiálise, observa-se um pequeno benefício clínico, com incremento no número de casos de TB ativa evitados, com um incremento de custo de R\$ 34.426 por paciente (Tabela 23).

Tabela 23. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes com insuficiência renal

Comparadores	Custos (BRL)	TB ativa
PPD	R\$ 151	0,04
IGRA	R\$ 374	0,03
Incremental	R\$ 223	0,01
RCEI	34.426	

A análise probabilística mostra que a maior parte das simulações apontam para um benefício clínico com IGRA, embora todas as simulações apontem para incremento de custo com sua utilização (Figura 26).

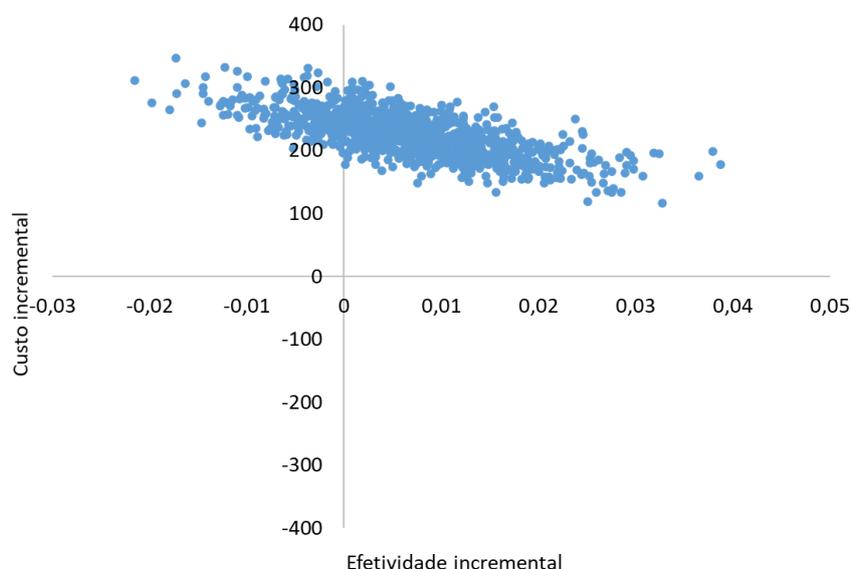


Figura 26. Gráfico de dispersão – insuficiência renal.

5.1.9.4. Pacientes com doença inflamatória intestinal

Ainda, o teste IGRA foi comparado a PPD na população com doença inflamatória intestinal. Observa-se efetividade similar entre os testes, com mesmo número de casos de TB ativa, com pequeno incremento de custo de R\$ 150 por paciente em cinco anos de análise (Tabela 24).

Tabela 24. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes com doença inflamatória intestinal

Comparadores	Custos (BRL)	TB ativa
PPD	R\$ 83	0,02
IGRA	R\$ 234	0,02
Incremental	R\$ 150	0,00
RCEI		Maior custo, mesma eficácia

A análise probabilística é apresentada na Figura 27.

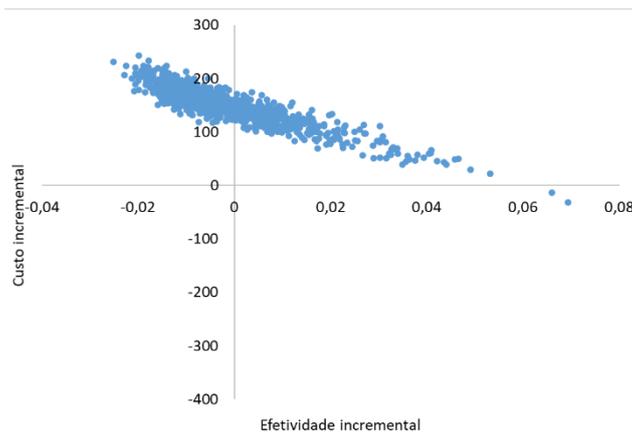


Figura 27. Gráfico de dispersão – doença inflamatória intestinal.

5.1.10. Conclusão da análise de custo-efetividade

Com base nos resultados de custo-efetividade para cada população de análise, foi possível observar que alguns pacientes apresentam padrões diferentes de acordo com sua condição de saúde. Nesse sentido, para a população que apresenta doença inflamatória intestinal e é elegível ao tratamento com medicamentos biológicos, bem como para pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos não houve aumento no benefício clínico (mesmo número de casos de Tb ativa), porém houve um aumento no custo total de tratamento com IGRA de apenas R\$ 150 e R\$ 360 por paciente, em um horizonte temporal de 5 anos.

Para as populações de doenças reumáticas e insuficiência renal, a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 20 mil e R\$ 34 mil por casos de TB evitada. No entanto, o custo incremental total foi e apenas R\$ 343 e R\$ 223 por paciente em 5 anos de análise.

Nesses dois casos, a razão de custo-efetividade foi mais alta por conta da pequena diferença no desfecho clínico nessas populações.

Nas demais populações, embora não tenham sido observado claro benefício clínico na utilização de IGRA em detrimento a PPD, o custo incremental por paciente em 5 anos de análise pode ser considerado bastante baixo. Tendo em vista os benefícios logísticos da utilização de IGRA, acredita-se que haja vantagem na incorporação da nova tecnologia em todas as populações avaliadas.

5.2. Análise de Impacto Orçamentário

5.2.1. Fundamento

Foi realizada análise de impacto orçamentário referente à incorporação do teste IGRA no Sistema Único de Saúde (SUS). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo

proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR¹⁰⁰. O *market share* utilizado foi o proposto na Tabela 25.

Tabela 25. Market share após a incorporação de IGRA

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

IGRA: teste de liberação de interferon-gama; PPD: teste tuberculínico

5.2.2. Populações

O número de pacientes elegíveis ao teste para cada uma das populações foi calculado através do método epidemiológico. Todos os cálculos partiram da projeção da população brasileira e proporção da população coberta pelo SUS (77%).

5.2.2.1. Pacientes com doenças reumatológicas

Para estimar a população com artrite reumatoide elegível ao tratamento com medicamentos imunobiológicos foram utilizados os dados disponíveis no relatório CONITEC nº 234, em que a prevalência desses pacientes foi de 0,023% em relação à população total. Para a estimativa de pacientes no Sistema Único de Saúde, aplicou-se esta prevalência ao número de pacientes que utilizam o SUS.

5.2.2.2. Pacientes transplantados – órgãos sólidos

De acordo com o Registro Brasileiro de Transplantes de 2020, a taxa foi de 22,9 a cada 1 milhão de habitantes. Para a estimativa de pacientes no Sistema Único de Saúde, aplicou-se esta prevalência ao número de pacientes que utilizam o SUS.

5.2.2.3. Pacientes com doença renal avançada em hemodiálise

Neves e colaboradores relataram uma prevalência anual de 640 pacientes a cada 1 milhão de habitantes.

5.2.2.4. Pacientes com doenças inflamatórias intestinais

Para estimar o número de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, foi utilizada a taxa de prevalência de 24,3/100.000 habitantes de acordo com a associação brasileira de cólica ulcerativa e doença de Chron. Para a estimativa de pacientes no Sistema Único de Saúde, aplicou-se esta prevalência ao número de pacientes que utilizam o SUS.

Tabela 26. Estimativa do número de pacientes elegíveis em cada população

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Reumáticos	38.046	38.304	38.552	38.790	39.018
Órgãos sólidos	3.788	3.814	3.838	3.862	3.885
Insuficiência renal	105.867	106.585	107.275	107.938	108.572
Doenças inflamatórias intestinais	40.197	40.469	40.731	40.983	41.223

5.2.3. Resultados

5.2.3.1. Pacientes com artrite reumatoide

De acordo com as premissas do modelo em relação à população e custos, o resultado do impacto orçamentário para pacientes com artrite reumatoide considerando os custos totais de tratamento encontra-se apresentado na Tabela 27.

Tabela 27. Impacto orçamentário (artrite reumatoide)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	R\$ 3.981.562	R\$ 6.338.143	R\$ 8.680.882	R\$ 10.963.609	R\$ 13.177.372
Cenário proposto	R\$ 4.542.908	R\$ 7.675.550	R\$ 11.000.211	R\$ 14.463.449	R\$ 18.049.504
Impacto orçamentário	R\$ 561.346	R\$ 1.337.407	R\$ 2.319.329	R\$ 3.499.840	R\$ 4.872.132

5.2.3.2. Pacientes transplantados – órgãos sólidos

De acordo com as premissas do modelo em relação à população e custos, o resultado do impacto orçamentário para pacientes transplantados considerando os custos totais de tratamento encontra-se apresentado na Tabela 28.

Tabela 28. Impacto orçamentário (transplantados)

Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
-------	-------	-------	-------	-------

Cenário atual	R\$ 65.609	R\$ 91.467	R\$ 111.273	R\$ 126.508	R\$ 138.283
Cenário proposto	R\$ 140.157	R\$ 266.061	R\$ 405.828	R\$ 556.666	R\$ 716.405
Impacto orçamentário	R\$ 74.548	R\$ 174.594	R\$ 294.555	R\$ 430.158	R\$ 578.122

5.2.3.3. Pacientes com insuficiência renal

De acordo com as premissas do modelo em relação à população e custos, o resultado do impacto orçamentário para pacientes com insuficiência renal considerando os custos totais de tratamento encontra-se apresentado na Tabela 29.

Tabela 29. Impacto orçamentário (insuficiência renal)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	R\$ 6.276.459	R\$ 9.537.167	R\$ 12.231.843	R\$ 14.461.925	R\$ 16.310.773
Cenário proposto	R\$ 7.941.537	R\$ 13.200.207	R\$ 18.168.204	R\$ 22.900.237	R\$ 27.441.526
Impacto orçamentário	R\$ 1.665.078	R\$ 3.663.041	R\$ 5.936.361	R\$ 8.438.312	R\$ 11.130.753

5.2.3.4. Pacientes com doenças inflamatórias intestinais

De acordo com as premissas do modelo em relação à população e custos, o resultado do impacto orçamentário para pacientes com insuficiência renal considerando os custos totais de tratamento encontra-se apresentado na Tabela 30.

Tabela 30. Impacto orçamentário (doença inflamatória intestinal)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	R\$ 1.021.411	R\$ 1.628.073	R\$ 2.275.968	R\$ 2.944.604	R\$ 3.627.026
Cenário proposto	R\$ 7.941.537	R\$ 13.200.207	R\$ 18.168.204	R\$ 22.900.237	R\$ 27.441.526
Impacto orçamentário	R\$ 1.665.078	R\$ 3.663.041	R\$ 5.936.361	R\$ 8.438.312	R\$ 11.130.753

5.2.4. Conclusão da análise de impacto orçamentário

Como esperado a partir da análise de custo-efetividade, houve incremento de custo com a incorporação de IGRA como ferramenta diagnóstica para detecção de infecção latente de tuberculose, variando de acordo com cada condição de saúde. No entanto, ao analisar o custo

incremental por paciente, observa-se que o custo adicional dessa incorporação pode ser considerado baixo. É importante lembrar que a análise de impacto orçamentário nunca deve ser observada de maneira isolada, e sim em conjunto com os benefícios apontados pela análise de custo-efetividade e os benefícios logísticos que o teste IGRA pode oferecer ao paciente e ao sistema de saúde.

6. RECOMENDAÇÕES

A tuberculose ainda é um problema de saúde pública no Brasil, que afeta em média 33,5 pessoas a cada 100 mil habitantes por ano. Uma das principais estratégias para conter esta endemia e reduzir os danos causados pela doença é melhorar o diagnóstico de casos de ILTB, que apesar de não apresentar sintomas clínicos, está associada ao desenvolvimento de TB ativa em cerca de 10% dos casos¹⁰¹.

Ainda que não haja um padrão-ouro no diagnóstico de ILTB, atualmente o PPD é a metodologia mais utilizada no Brasil. Entretanto, ela possui uma série de limitações, como reação cruzada com a vacina BCG e MBNT, relato de anergia/ resultados falsos negativos em pacientes imunocomprometidos, risco de erro na mensuração do tamanho da endureção cutânea, necessidade de duas etapas para conclusão do exame e escassez na disponibilidade comercial^{1,12,14,18,29,30}.

Como alternativa, os testes IGRA utilizam técnicas imunoenzimáticas para a detecção da liberação de interferon-gama por linfócitos T estimulados pela presença do *Mycobacterium tuberculosis* no sangue dos pacientes. Assim, é necessária apenas uma visita do paciente para a coleta da amostra, o que aumenta a probabilidade de finalização do diagnóstico. Internacionalmente, o uso de testes IGRA para o diagnóstico de ILTB é recomendado por várias diretrizes^{22,24,25}.

De acordo com a revisão sistemática realizada, os testes IGRA demonstraram maior acurácia em relação ao PPD na maior parte dos estudos avaliados. Visto que não existe padrão ouro para detecção de ILTB, muitos estudos verificaram a correção entre a positividade dos testes e a exposição dos pacientes a fatores de risco, sendo que IGRA se mostrou mais fortemente correlacionado a fatores como histórico de contato, escore de contato e anomalias na radiografia de tórax, além de ter sido associada a um maior número de fatores de risco em comparação ao PPD.

IGRA também demonstrou maior superioridade em relação ao PPD na predição do desenvolvimento de TB ativa. Além disso, IGRA sofreu menor influência do imunocomprometimento dos pacientes em relação ao PPD.

Todos esses fatores culminam com o fato de que os pacientes imunossuprimidos serão melhores diagnosticados com a utilização de IGRA, e, portanto, apenas aqueles que realmente possuem a infecção realizarão quimioprofilaxia. Além disso, como a predição de desenvolvimento de TB ativa pode ser mais bem realizada com IGRA, o tratamento profilático dos pacientes corretos pode evitar o desenvolvimento de novos casos de TB.

A avaliação econômica mostrou que houve um incremento de custo com a utilização do teste IGRA para detecção de infecção latente da tuberculose, no entanto, esse incremento por paciente foi bastante reduzido. Além disso, houve expressivo benefício clínico com relação a casos de TB evitados. Apenas para doenças inflamatórias intestinais, pacientes submetidos a e transplante de órgãos sólidos o benefício foi semelhante entre IGRA e PPD.

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.

População		Impacto orçamentário
IGRA já foi incorporado para esta população	Crianças contatos com casos de TB ativa	-R\$ 13.490.930
	HIV Positivos	-R\$ 168.218.045
	Candidatos à TMO	-R\$ 11.538
População-alvo	Doenças Reumáticas	R\$ 12.590.054
	Candidatos a Transplante de Órgãos Sólidos	R\$ 1.551.976
	Doença Inflamatória Intestinal	R\$ 7.356.923
	Doença Renal Avançada em Diálise	R\$ 30.833.544
Total		- R\$ 129.388.016

É importante lembrar que a tuberculose ativa pode ter diversos desdobramentos clínicos com alto impacto ao paciente e ao sistema de saúde, por exemplo, a meningite tuberculosa, também conhecida como tuberculose do sistema nervoso, ocorre em cerca de 1% da população com TB ativa¹⁰².

Cerca de 5% dos pacientes com tuberculose ativa desenvolvem insuficiência respiratória necessitando de internação, desses pacientes 16,7% precisam de internação na UTI e 15,4% necessitam de ventilação mecânica¹⁰³. O aspergiloma pulmonar ocorre em 8,3% dos pacientes com TB ativa¹⁰⁴¹⁰⁵, sendo que o diagnóstico é realizado com tomografia e fibrobroncoscopia¹⁰⁶. Dos pacientes, 71% apresentam aspergiloma simples, necessitando de apenas um procedimento de lobectomia pulmonar, enquanto 29% apresentam a forma complexa da complicação e precisam realizar o procedimento duas vezes¹⁰⁷. O tempo médio de estadia hospitalar é de 17,3 dias¹⁰⁸. Também é relevante o custo do tratamento da tuberculose multirresistente, que necessita de intervenção cirúrgica, ocorrendo com uma prevalência de 0,87% dos pacientes com TB ativa¹⁰⁹. O diagnóstico e tratamento englobam a realização de tomografia, fibrobroncoscopia, lobectomia pulmonar e internação¹¹⁰. Visto que o procedimento realizado é o mesmo, assume-se que o tempo de internação seja o mesmo do apresentado por pacientes com aspergiloma. Além disso, considera-se que os pacientes em que não foi detectada a ILTB (saudáveis e com ILTB não tratada) realizam o teste anualmente. Dessa forma, os resultados observados na avaliação econômica com relação aos benefícios econômicos da utilização do teste IGRA podem estar subestimados

Considerando que de 206 mil pacientes, 8 mil pacientes possivelmente irão progredir para TB ativa, e que o custo total para esta população pode resultar em R\$ 22 milhões, a incorporação do IGRA pode auxiliar a minimizar estes custos evitáveis, uma vez que o diagnóstico precoce e adequado de ILTB está relacionado ao número de progressão para TB ativa.

Parâmetros	Custo por paciente	Incidência	Custo total
Custo tratamento TB ativa	R\$ 2.206,81	---	R\$ 2.206,81
COMPLICAÇÕES GRAVES			
Meningite tuberculosa	R\$ 2.701,08	1%	R\$ 27,01
Insuficiência respiratória	R\$ 1.706,53	5,0%	R\$ 84,81
Aspergiloma pulmonar	R\$ 3.073,44	8,3%	R\$ 255,10
Tuberculose multiresistente	R\$ 3.592,63	5,25%	R\$ 188,61

Com base nas evidências clínicas e econômicas apresentadas, o IGRA apresenta-se como uma alternativa para melhorar o diagnóstico de ILTB no Brasil, em alinhamento com os três pilares estabelecidos pela Estratégia pelo Fim da Tuberculose.

7. REFERÊNCIAS

1. Diel, R., Loddenkemper, R. & Nienhaus, A. Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest* **142**, 63–75 (2012).
2. Organização Mundial da Saúde (OMS). *Global Tuberculosis Report 2016*. (2016).
3. Organização Mundial da Saúde. *WHO End TB Strategy*. (2015).
4. Dye, C. & Williams, B. G. Eliminating human tuberculosis in the twenty-first century. *J. R. Soc. Interface* **5**, 653–662 (2008).
5. Dye, C., Scheele, S., Dolin, P., Pathania, V. & Raviglione, M. C. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* **282**, 677–86 (1999).
6. Houben, R. M. G. J. & Dodd, P. J. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLOS Med.* **13**, e1002152 (2016).
7. WHO | Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO (2015).
8. Comstock, G. W., Livesay, V. T. & Woolpert, S. F. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am. J. Epidemiol.* **99**, 131–8 (1974).
9. Gao, L. *et al.* Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* **17**, 1053–1061 (2017).
10. Auguste, 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.* **17**, 200 (2017).
11. Sester, M. *et al.* Risk Assessment of Tuberculosis in Immunocompromised Patients. A TBNET Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **190**, 1168–1176 (2014).
12. Lee, S. S. J. *et al.* High Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in Patients in End-Stage Renal Disease on Hemodialysis: Comparison of QuantiFERON-TB GOLD, ELISPOT, and Tuberculin Skin Test. *Infection* **37**, 96–102 (2009).
13. Campbell, J. R., Krot, J. & Marra, F. Latent tuberculosis diagnostic tests to predict longitudinal tuberculosis during dialysis: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **20**, 764–770 (2016).
14. Kim, S.-H. *et al.* A Prospective Longitudinal Study Evaluating the Usefulness of a T-Cell-Based Assay for Latent Tuberculosis Infection in Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.* **11**, 1927–1935 (2011).
15. Leung, C. C., Rieder, H. L., Lange, C. & Yew, W. W. Treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: update 2010. *Eur. Respir. J.* **37**, 690–711 (2011).
16. Gao, L. *et al.* Latent tuberculosis infection in rural China: baseline results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* **15**, 310–319 (2015).
17. Santin, M. *et al.* Detection of latent tuberculosis by the tuberculin skin test and a whole-blood interferon- γ release assay, and the development of active tuberculosis in HIV-

- seropositive persons. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **69**, 59–65 (2011).
18. Rangaka, M. X. *et al.* Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* **12**, 45–55 (2012).
 19. MS. Boletim epidemiológico - Tuberculose. (2021).
 20. Cailleaux-Cezar, M. Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose Latente Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis. *Pulmão RJ* **21**, 41–45 (2012).
 21. Pahal, P. & Sharma, S. *PPD Skin Test (Tuberculosis Skin Test)*. StatPearls (StatPearls Publishing, 2020).
 22. OMS. *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management*. (2018).
 23. Organização Mundial da Saúde (OMS). *Second WHO Model List of Essential In Vitro Diagnostics*. (2019).
 24. Mazurek, G. H. *et al.* Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR. Recomm. reports Morb. Mortal. Wkly. report. Recomm. reports* **59**, 1–25 (2010).
 25. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. (2011) doi:10.2900/38588.
 26. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Interferon-Gamma release Assays Testing versus Tuberculosis Skin Testing for Tuberculosis: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. (2011).
 27. National Institute for Health and Care Excellence. *Tuberculosis - Guidance and guidelines*. (2016).
 28. Ministério da Saúde. *Manual de Recomendações para o Controle de Tuberculose no Brasil*. (2019).
 29. Lee, Y.-M. *et al.* A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of the interferon-gamma releasing assay for predicting active tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *J. Infect.* **69**, 165–173 (2014).
 30. Overton, K., Varma, R. & Post, J. J. Comparison of Interferon- γ Release Assays and the Tuberculin Skin Test for Diagnosis of Tuberculosis in Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. **81**, 59 (2018).
 31. Brasil. *Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública*. (2017).
 32. Sherkat, R. *et al.* Concordance of the tuberculin skin test and T-SPOT(®).TB test results in kidney transplant candidates. *J. Res. Med. Sci.* **19**, S26-9 (2014).
 33. Rangaka, M. X. *et al.* Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **384**, 682–690 (2014).
 34. Barcellini, L. *et al.* First independent evaluation of QuantiFERON-TB Plus performance. *Eur. Respir. J.* **47**, 1587–1590 (2016).
 35. Yi, L. *et al.* Evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus for Detection of Mycobacterium

- tuberculosis infection in Japan. *Sci. Rep.* **6**, 30617 (2016).
36. Ryu, M. R. *et al.* Comparative Evaluation of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold Plus in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Immunocompromised Patients. *J. Clin. Microbiol.* **56**, (2018).
 37. Qiagen. QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) ELISA Package Insert. (2016).
 38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, T. e I. E. D. de C. e T. *Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.* (2014). doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
 39. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica.* (2014).
 40. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde.* (2014).
 41. Hane, P. J. Newsbreaks: Elsevier announces Scopus service. *Inf Today 2004* (2017).
 42. Whiting, P. F. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann. Intern. Med.* **155**, 529 (2011).
 43. Shea, B. 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* **358**, j4008 (2017).
 44. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. & PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* **6**, e1000097 (2009).
 45. Al Jahdali, H. *et al.* Comparison of the tuberculin skin test and Quanti-FERON-TB Gold In-Tube (QFT-G) test for the diagnosis of latent tuberculosis infection in dialysis patients. *J. Infect. Public Health* **6**, 166–172 (2013).
 46. Al Wakeel, J. S. *et al.* The use of Quantiferon-TB gold in-tube test in screening latent tuberculosis among Saudi Arabia dialysis patients. *Ann. Thorac. Med.* **10**, 284–288 (2015).
 47. Dilektasli, A. G., Erdem, E., Durukan, E. & Eyüboğlu, F. Ö. Is the T-cell-based interferon-gamma releasing assay feasible for diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country? *Jpn. J. Infect. Dis.* **63**, 433–436 (2010).
 48. Ferguson, T. W. *et al.* The Diagnostic Accuracy of Tests for Latent Tuberculosis Infection in Hemodialysis Patients. *Transplantation* **99**, 1084–1091 (2015).
 49. Hoffmann, M., Tsinalis, D., Vernazza, P., Fierz, W. & Binet, I. Assessment of an Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in haemodialysis patient. *Swiss Med. Wkly.* **140**, 286–292 (2010).
 50. Passalent, L. *et al.* Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head-to-head comparison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and an expert

- physician panel. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2**, 68–73 (2007).
51. Rogerson, T. E. *et al.* Tests for latent tuberculosis in people with ESRD: a systematic review. *Am. J. Kidney Dis.* **61**, 33–43 (2013).
 52. Seyhan, E. C. *et al.* Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients. *Transpl. Infect. Dis.* **12**, 98–105 (2010).
 53. Seyhan, E. C., Gunluoglu, G., Gunluoglu, M., Tural, S. & Sökücü, S. Predictive value of the tuberculin skin test and QuantiFERON-tuberculosis Gold In-Tube test for development of active tuberculosis in hemodialysis patients. *Ann. Thorac. Med.* **11**, 114–120 (2016).
 54. Costantino, F. *et al.* Screening for latent tuberculosis infection in patients with chronic inflammatory arthritis: discrepancies between tuberculin skin test and interferon-gamma release assay results. *J. Rheumatol.* **40**, 1986–1993 (2013).
 55. Hanta, I., Ozbek, S., Kuleci, S., Seydaoglu, G. & Ozyilmaz, E. Detection of latent tuberculosis infection in rheumatologic diseases before anti-TNF α therapy: tuberculin skin test versus IFN- γ assay. *Rheumatol. Int.* **32**, 3599–3603 (2012).
 56. Hsia, E. C. *et al.* Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test prior to treatment with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* **64**, 2068–2077 (2012).
 57. Jung, Y. J. *et al.* Combined use of a TST and the T-SPOT(R).TB assay for latent tuberculosis infection diagnosis before anti-TNF- α treatment. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **16**, 1300–1306 (2012).
 58. Jung, Y. J. *et al.* The ‘either test positive’ strategy for latent tuberculous infection before anti-tumour necrosis factor treatment. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **18**, 428–434 (2014).
 59. Kim, J.-H. *et al.* Evaluation of the usefulness of interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test for the detection of latent *Mycobacterium tuberculosis* infections in Korean rheumatic patients who are candidates for biologic agents. *Int. J. Rheum. Dis.* **18**, 315–322 (2015).
 60. Klein, M. *et al.* Quantiferon TB Gold and tuberculin skin tests for the detection of latent tuberculosis infection in patients treated with tumour necrosis factor alpha blocking agents. *Clin. Exp. Rheumatol.* **31**, 111–117 (2013).
 61. Kleinert, S. *et al.* Screening for latent tuberculosis infection: performance of tuberculin skin test and interferon-gamma release assays under real-life conditions. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1791–1795 (2012).
 62. Lee, H. *et al.* QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay for screening arthritis patients for latent tuberculosis infection before starting anti-tumor necrosis factor treatment. *PLoS One* **10**, e0119260 (2015).
 63. Paluch-Oleś, J., Magryś, A., Koziół-Montewka, M., Koszarny, A. & Majdan, M. Identification of latent tuberculosis infection in rheumatic patients under consideration for

- treatment with anti-TNF- α agents. *Arch. Med. Sci.* **9**, 112–117 (2013).
64. Ponce de Leon, D. *et al.* Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J. Rheumatol.* **35**, 776–781 (2008).
 65. 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).
 66. Sargin, G. *et al.* Anti-TNF tedavisi öncesinde romatizmal hastalarda latent tüberküloz enfeksiyonu saptanmasında TDT, QuantiFERON-TB Gold test ve T-SPOT.TB testi. TT - TST, QuantiFERON-TB Gold test and T-SPOT.TB test for detecting latent tuberculosis infection in patients. *Tuberk Toraks* **66**, 136–143 (2018).
 67. Song, G. G., Bae, S. C. & Lee, Y. H. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing in patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* **16**, 279–283 (2013).
 68. Tannus Silva, D. G. S. *et al.* Latent Tuberculosis in Rheumatoid Arthritis: Evaluating Cellular Response and High-Resolution Computed Tomography. *Arch. Bronconeumol.* **48**, 144–149 (2012).
 69. Vassilopoulos, D. *et al.* Comparison of two gamma interferon release assays and tuberculin skin testing for tuberculosis screening in a cohort of patients with rheumatic diseases starting anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin. Vaccine Immunol.* **18**, 2102–2108 (2011).
 70. Abreu, C. *et al.* The tuberculin skin test still matters for the screening of latent Tuberculosis infections among Inflammatory Bowel Disease patients. *Dig. Liver Dis.* **48**, 1438–1443 (2016).
 71. Al-Taweel, T. *et al.* A Study of Optimal Screening for Latent Tuberculosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig. Dis. Sci.* **63**, 2695–2702 (2018).
 72. 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.* (2019) doi:10.1007/s10620-019-5475-3.
 73. Çekiç, C. *et al.* Latent tuberculosis screening tests and active tuberculosis infection rates in Turkish inflammatory bowel disease patients under anti-tumor necrosis factor therapy. *Ann. Gastroenterol.* **28**, 241–246 (2015).
 74. Papay, P. *et al.* Factors impacting the results of interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in routine screening for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* **17**, 84–90 (2011).
 75. Hadaya, K. *et al.* Contribution of Interferon- γ Release Assays (IGRAs) to the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection After Renal Transplantation. *Transplant. J.* **95**, 1485–1490 (2013).
 76. Kim, J.-S. *et al.* Comparison of QuantiFERON-TB Gold With Tuberculin Skin Test for Detection of Latent Tuberculosis Infection Before Kidney Transplantation. *Transplant. Proc.* **45**, 2899–2902 (2013).

77. Kim, S.-H. *et al.* Diagnostic usefulness of a T cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant candidates before transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* **12**, 113–119 (2010).
78. Mansour, A. E., Abdel-Salam, M., Besheer, T. A. & Al-Arman, M. Utility of QuantiFERON-TB Gold In-Tube testing in the detection of latent tuberculosis in liver transplant candidates. *Egypt. Liver J.* **2**, 67–71 (2012).
79. Moon, S. M. *et al.* Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* **15**, 104–109 (2013).
80. Muñoz, L. *et al.* Immunodiagnostic Tests' Predictive Values for Progression to Tuberculosis in Transplant Recipients. *Transplant. Direct* **1**, 1–5 (2015).
81. Maung Myint, T., Rogerson, T. E., Noble, K., Craig, J. C. & Webster, A. C. Tests for latent tuberculosis in candidates for solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Transplant.* **33**, (2019).
82. Nasiri, M. J. *et al.* Latent tuberculosis infection in transplant candidates: a systematic review and meta-analysis on TST and IGRA. *Infection* **47**, 353–361 (2019).
83. Sayyahfar, S., Davoodzadeh, F., Hoseini, R., Rahimzadeh, N. & Otukesh, H. Comparison of tuberculin skin test and interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection in pediatric candidates of renal transplantation. *Pediatr. Transplant.* **22**, (2018).
84. Kim, J.-S. *et al.* Comparison of QuantiFERON-TB Gold with tuberculin skin test for detection of latent tuberculosis infection before kidney transplantation. *Transplant. Proc.* **45**, 2899–2902 (2013).
85. Lee, Y.-M. *et al.* A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of the interferon-gamma releasing assay for predicting active tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *J. Infect.* **69**, 165–173 (2014).
86. van den Hoek, J. *et al.* Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol. Int.* **37**, 487–493 (2017).
87. Rabahi, M. F., Silva Júnior, J. L. R. da, Ferreira, A. C. G., Tannus-Silva, D. G. S. & Conde, M. B. Tuberculosis treatment. *J. Bras. Pneumol.* **43**, 472–486 (2017).
88. Liao, T.-L. *et al.* Risk for Mycobacterial Disease among Patients with Rheumatoid Arthritis, Taiwan, 2001–2011. *Emerg. Infect. Dis.* **21**, 1387–1395 (2015).
89. Kowada, A. Interferon-gamma release assay for tuberculosis screening of solid-organ transplant recipients is cost-effective. *J. Infect.* **78**, 58–65 (2019).
90. Munoz, P., Rodriguez, C. & Bouza, E. Mycobacterium tuberculosis Infection in Recipients of Solid Organ Transplants. *Clin. Infect. Dis.* **40**, 581–587 (2005).
91. Sesso, R. C., Lopes, A. A., Thomé, F. S., Lugon, J. R. & Martins, C. T. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. *J. Bras. Nefrol.* **39**, (2017).
92. Vikrant, S. *et al.* Prospective randomized control trial of isoniazid chemoprophylaxis during renal replacement therapy. *Transpl. Infect. Dis.* **7**, 99–108 (2005).

93. Reis-Santos, B., Gomes, T., Horta, B. L. & Maciel, E. L. N. The outcome of tuberculosis treatment in subjects with chronic kidney disease in Brazil: a multinomial analysis. *J. Bras. Pneumol.* **39**, 585–594 (2013).
94. Oliveira, F. & do Carmo Emerick, AP Soares, E. Aspectos epidemiológicos das doenças intestinais inflamatórias na macrorregião de saúde leste do Estado de Minas Gerais. *Cien. Saude Colet.* **15(Supl. 1)**, 1031–1037 (2010).
95. Kim, E. S. *et al.* Significant risk and associated factors of active tuberculosis infection in Korean patients with inflammatory bowel disease using anti-TNF agents. *World J. Gastroenterol.* **21**, 3308–3316 (2015).
96. Ministério da Saúde. *Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica.* (2014).
97. Ministério da Saúde. *Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica - Protocolo de enfermagem.* (2011).
98. Kunst, H. & Khan, K. S. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review [Review article].
99. Ferreira, T. F., Matsuoka, P. da F. S., Santos, A. M. Dos & Caldas, A. de J. M. Diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: tuberculin test versus interferon-gamma release. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **48**, 724–730 (2015).
100. Sullivan, S. D. *et al.* Budget impact analysis - Principles of good practice: Report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II task force. *Value Heal.* **17**, 5–14 (2014).
101. Brasil. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da Saúde. 2018 **49**,.
102. SINAN. TabNet Win32 3.0: TUBERCULOSE - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. (2018).
103. Silva, D. R., Gazzana, M. B. & Dalcin, P. de T. R. Tuberculose grave com necessidade de internação em UTI. *J. Bras. Pneumol.* **38**, 386–394 (2012).
104. Ferreira-da-Cruz, M. F., Wanke, B., Pirmez, C. & Galvão-Castro, B. Aspergillus fumigatus fungus ball in hospitalized patients with chronic pulmonary disease: usefulness of double immunodiffusion test as a screening procedure. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **83**, 357–360 (1988).
105. Denning, D., Pleuvry, A. & Cole, D. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bull. World Health Organ.* **89**, 864–872 (2011).
106. Marchiori, E., Hochegger, B. & Zanetti, G. Nódulo intracavitário em tuberculose em atividade: diagnóstico diferencial de aspergiloma. *J Bras Pneumol.* **41**, 562–563 (2015).
107. Ruiz Júnior, R. L. *et al.* Tratamento cirúrgico de aspergiloma pulmonar. *J. Bras. Pneumol.* **36**, 779–783 (2010).
108. Dasbach, E. J., Davies, G. M. & Teutsch, S. M. Burden of Aspergillosis-Related Hospitalizations in the United States. *Clin. Infect. Dis.* **31**, 1524–1528 (2000).
109. Da Cruz, R. *et al.* Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo *Epidemiological Profile of Multidrug-Resistant Tuberculosis cases in*

Espírito Santo. Rev Bras Epidemiol vol. 10 (2007).

110. Marsico, G. A. *Tratamento cirúrgico da tuberculose pulmonar multirresistente. Surgical treatment of multidrug resistant pulmonary tuberculosis. Pulmão RJ* vol. 18 (2009).

ANEXO I. Estratégias de busca

Tabela A1. Estratégia de Pesquisa na MEDLINE (busca realizada 07/07/2021)

#1	População	"Latent Tuberculosis"[Mesh] OR "latent tuberculosis infection"[TIAB] OR "LTBI"[TIAB]	4.971
#2	Intervenção	"Interferon-gamma Release Tests"[Mesh] OR "interferon-gamma release tests"[TIAB] OR "interferon-gamma release assays"[TIAB] OR "IGRA"[TIAB] OR "T-SPOT"[TIAB] OR "QuantIFERON"[TIAB] OR "QFT"[TIAB]	4.010
#3	Comparador	(("Tuberculin Test"[Mesh] OR "tuberculin test"[TIAB] OR TST[TIAB] OR "Mantoux test"[TIAB] OR "Mantoux skin test"[TIAB] OR PPD[TIAB]))	28.483
#4	Tipo de Estudo	((("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR "cohort"[All Fields]) OR ("longitudinal studies"[MeSH Terms] OR ("longitudinal"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "longitudinal studies"[All Fields] OR "prospective"[All Fields]) OR ("cross-sectional studies"[MeSH Terms] OR ("cross-sectional"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cross-sectional studies"[All Fields] OR ("cross"[All Fields] AND "sectional"[All Fields]) OR "cross sectional"[All Fields]) OR ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields]) OR ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "incidence"[All Fields] OR "incidence"[MeSH Terms]))	8.005.179
#1 AND #2 AND #3 AND # 4			888

Tabela A2. Estratégia de pesquisa no LILACS

#1	População	tw:(("mh:("Tuberculose Latente")) OR (mh:("Latent Tuberculosis")) OR (tw:("Infecção Tuberculosa Latente")) OR (tw:("ILTB"))))	
#2	Intervenção	tw:(("tw:("ensaio de liberação de interferon-gama")) OR (tw:("teste de liberação de interferon-gama")) OR (tw:("igra")) OR (tw:("t-spot")) OR (tw:("quantiferon")) OR (tw:(qft))))	
#3	Comparador	(mh:("teste tuberculínico")) OR (tw:("Prova Tuberculínica")) OR (tw:("ppd")) OR (tw:("mantoux"))	
#1 AND #2 AND #3			83

Tabela A3. Estratégia de pesquisa no Scopus

#1	TITLE-ABS ("latent tuberculosis infection" OR "latent tuberculosis" OR "LTBI")	5.120
#2	TITLE-ABS ("Interferon-gamma Release Tests" OR "interferon-gamma release assays" OR "IGRA" OR "T-SPOT" OR "QuantiFERON" OR "QFT")	6.753
#3	TITLE-ABS ("Tuberculin Test" OR "tuberculin test" OR TST OR "Mantoux test" OR "Mantoux skin test" OR PPD)	28.019
	# 1 AND #2 AND #3	883

ANEXO II. Estratégias de busca

Autor, ano	Título	Razão de exclusão
ADAMS ET AL., 2019	Predictors of discordant latent tuberculosis infection test results amongst South African health care workers	Desfecho
AGARWAL ET AL., 2015	Comparison of interferon gamma release assay & tuberculin skin tests for diagnosis of latent tuberculosis in patients on maintenance haemodialysis	Desfecho
AHMADINE JAD ET AL., 2012	Diagnosis of latent tuberculosis infection in candidates for kidney transplantation (comparison of two tests)	Desfecho
AHMADINE JAD ET AL., 2013	QuantIFERON-TB Gold In-Tube test for diagnosis of latent tuberculosis (TB) infection in solid organ transplant candidates: A single-center study in an area endemic for TB	Desfecho
AL HAJJOJ ET AL., 2016	Interferon Gamma Release Assay versus Tuberculin Skin Testing among Healthcare Workers of Highly Diverse Origin in a Moderate Tuberculosis Burden Country	Desfecho
ALRAJHI ET AL., 2020	Concordance between tuberculin skin test and interferon-gamma release assay for latent tuberculosis screening in inflammatory bowel disease	Desfecho
ÁLVAREZ-LEÓN ET AL., 2009	Screening for tuberculosis infection in spanish healthcare workers: Comparison of the quantiFERON-TB gold in-tube test with the tuberculin skin test	Desfecho
ANDRISANI ET AL., 2013	Comparison of quantiferon-TB Gold versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients	Desfecho
ANIBARRO ET AL., 2012	Value of the tuberculin skin testing and of an interferon-gamma release assay in haemodialysis patients after exposure to M. tuberculosis	Desfecho
APRIANI ET AL., 2019	Latent tuberculosis infection in healthcare workers in low- and middle-income countries: an updated systematic review	Desfecho
ARENAS MIRAS MDEL ET AL., 2014	Diagnosis of latent tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus: T.SPOT.TB versus tuberculin skin test	Desfecho
ARGÜDER ET AL., 2020	Tuberculosis risk in patients with rheumatologic disease treated with biologic drugs	Desfecho
AZOULAY ET AL., 2015	Two-year follow-up study of a cohort of hospital health care workers with a positive QuantiFERON test	Comparador
BABAYIGIT ET AL., 2014	Performance of QuantiFERON-TB Gold In-Tube test and Tuberculin Skin Test for diagnosis of latent tuberculosis infection in BCG vaccinated health care workers	Desfecho
BÉLARD ET AL., 2011	Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection	Desfecho
BOZKANAT ET AL.,	Comparison of tuberculin skin test and quantiferon-TB gold in tube test for diagnosis of latent tuberculosis infection in health care	Desfecho

2016	workers: A cross sectional study	
BUKHARY ET AL., 2018	Screening of latent tuberculosis infection among health care workers working in Hajj pilgrimage area in Saudi Arabia, using interferon gamma release assay and tuberculin skin test	Desfecho
CABRIADA ET AL., 2018	Screening for latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease: Can interferon-gamma release assays replace the tuberculin skin test?	Desfecho
CAMPBELL ET AL., 2016	<u>Latent tuberculosis diagnostic tests to predict longitudinal tuberculosis during dialysis: A meta-analysis</u>	Desfecho
CASAS ET AL., 2009	Evaluation of interferon-gamma release assays in the diagnosis of recent tuberculosis infection in health care workers	Desfecho
CASTELLA NA ET AL., 2014	Latent tuberculosis infection in healthcare workers. Strategies and proposal of specific algorithms	Tipo de estudo
CESUR ET AL., 2010	Evaluation of quantiferon-TB gold and tuberculin skin test in patients with tuberculosis, close contact of patients, health care workers and tuberculosis laboratory personnel	Desfecho
CHANG ET AL., 2010	Systematic review of interferon-gamma release assays in tuberculosis: focus on likelihood ratios	Desfecho
CHEE ET AL., 2009	Use of a T cell interferon- γ release assay to evaluate tuberculosis risk in newly qualified physicians in Singapore healthcare institutions	Desfecho
CHIA ET AL., 2020	A retrospective review of tuberculosis exposure among health care workers in a tertiary hospital	Desfecho
CIASCHETTI ET AL., 2007	Screening of latent tuberculosis infection in health care workers by quantiFERON-TB and tuberculin skin test	Desfecho
CORVINO ET AL., 2020	Tuberculosis Infection Screening in 5468 Italian Healthcare Students: Investigation of a Borderline Zone Value for the QFT-Test	Desfecho
COSTA ET AL., 2010	Comparison of interferon- γ release assay and tuberculin test for screening in healthcare workers	Desfecho
DALEY ET AL., 2010	Evaluation of IGRA in the diagnosis of latent TB infection in US health care workers	Tipo de estudo
DORMAN ET AL., 2014	Interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the united states	Desfecho
EDATHODU ET AL., 2017	Diagnostic potential of interferon-gamma release assay to detect latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients	Desfecho
EL-SOKKARY ET AL., 2015	Assessing the Prevalence of Latent Tuberculosis among Health Care Providers in Zagazig City, Egypt Using Tuberculin Skin Test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test	Desfecho
FERNÁNDEZ MONTERO ET AL., 2016	Utility of quantiFERON-TB gold in screening of health care workers. 8 years of experience	Tipo de estudo
FERRARA ET AL.,	Latent tuberculosis infection and treatment in a healthcare worker	Tipo de estudo

2015		
GIRISH ET AL., 2021	Utility of the interferon-gamma release assay for latent tuberculosis infection screening among Indian health-care workers	Desfecho
GRAN ET AL., 2013	Screening for latent tuberculosis in Norwegian health care workers: High frequency of discordant tuberculin skin test positive and interferon-gamma release assay negative results	Desfecho
GUANCHE GARCELL ET AL., 2014	Latent tuberculosis infection in healthcare workers at a community hospital in Qatar	Desfecho
GUNLUOGLU ET AL., 2015	Diagnosing latent tuberculosis in immunocompromised patients measuring blood IP-10 production capacity: An analysis of chronic renal failure patients	Desfecho
GUO ET AL., 2021	Risk of prevalence of latent tuberculosis infection in health care workers-an idiographic meta-analysis from a Chinese perspective	Desfecho
HAJOJ ET AL., 2016	Interferon Gamma Release Assay versus Tuberculin Skin Testing among Healthcare Workers of Highly Diverse Origin in a Moderate Tuberculosis Burden Country	Desfecho
HELWIG ET AL., 2012	Corticosteroids and immunosuppressive therapy influence the result of QuantiFERON TB Gold testing in inflammatory bowel disease patients	Desfecho
HERRMANN ET AL., 2009	IFN γ and antibody responses among French nurses during a tuberculosis contact tracing investigation	Desfecho
HOZEIFI ET AL., 2019	An updated systematic review on the applied TST and IGRA test for diagnosing LTBI in patients treated with TNF- α inhibitor drugs	Desfecho
HUNG ET AL., 2015	Prevalence of latent tuberculosis infection in BCG-vaccinated healthcare workers by using an interferon-gamma release assay and the tuberculin skin test in an intermediate tuberculosis burden country	Desfecho
IGARI ET AL., 2017	Quality control in QuantiFERON-TB gold in-tube for screening latent tuberculosis infection in health care workers	Desfecho
JAMBALDO RJ ET AL., 2017	Poor predictability of QuantiFERON-TB assay in recipients and donors for tuberculosis development after kidney transplantation in an intermediate-TB-burden country	Desfecho
JO ET AL., 2013	Prevalence of latent tuberculosis infection among health care workers in South Korea: A multicenter study	Desfecho
JONG LEE ET AL., 2010	Screening for latent tuberculosis infection in South Korean healthcare workers using a tuberculin skin test and whole blood interferon- γ assay	Desfecho
KAHWATI ET AL., 2016	Primary care screening and treatment for latent tuberculosis infection in adults: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force	População
KATSENOS ET AL., 2011	Use of interferon-gamma release assay for latent tuberculosis infection screening in older adults exposed to tuberculosis in a nursing home	Comparador
KATSENOS ET AL., 2011	Use of interferon-gamma release assay for latent tuberculosis infection screening in older adults exposed to tuberculosis in a nursing home	População
KESHAVAR Z VALIAN ET AL.,	Screening of healthcare workers for latent tuberculosis infection in the low tuberculosis burden country: QuantiFERON-TB gold in tube test or tuberculin skin test?	Desfecho

2019		
KHAMIS ET AL., 2016	Latent Tuberculosis in Health Care Workers Exposed to Active Tuberculosis in a Tertiary Care Hospital in Oman	Desfecho
KHAN ET AL., 2019	Enduring Challenge of Latent Tuberculosis in Older Nursing Home Residents: A Brief Review	População
KILIC ET AL., 2012	Is it safe to use anti-TNF- α agents for tuberculosis in children suVering with chronic rheumatic disease?	Desfecho
KIM ET AL., 2009	Performance of the tuberculin skin test and interferon- γ release assay for detection of tuberculosis infection in immunocompromised patients in a BCG-vaccinated population	População
KIM ET AL., 2011	Serial interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients treated with immunosuppressive agents	Desfecho
KIM ET AL., 2013	Factors Influencing Discrepancies Between the QuantiFERON-TB Gold in Tube Test and the Tuberculin Skin Test in Korean Patients with Rheumatic Diseases	Desfecho
KIM ET AL., 2013	Comparison of the tuberculin skin test and interferon- γ release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection before kidney transplantation	Desfecho
KIM ET AL., 2013	Conversion rates of an interferon- γ release assay and the tuberculin skin test in the serial monitoring of healthcare workers	Desfecho
KIM ET AL., 2016	A tuberculosis contact investigation on health care workers in one hospital	Idioma
KING ET AL., 2015	T-SPOT.TB Interferon- γ Release Assay Performance in Healthcare Worker Screening at Nineteen U.S. Hospitals	Desfecho
KLEINERT ET AL., 2010	Comparison of two interferon-gamma release assays and tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis in patients with immune-mediated inflammatory diseases	Desenho de estudo
KOWADA ET AL., 2007	Utility of QuantiFERON TB-2G for tuberculosis contact investigations in public health services	Desfecho
KOWADA ET AL., 2007	Utility of QuantiFERON TB-2G for tuberculosis contact investigations in public health services	População
KOWADA ET AL., 2015	Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay for systematic tuberculosis screening of healthcare workers in low-incidence countries	Desenho de estudo
KRUCZAK ET AL., 2014	Comparison of IGRA tests and TST in the diagnosis of latent tuberculosis infection and predicting tuberculosis in risk groups in Krakow, Poland	População
KURTI ET AL., 2015	Tuberculin skin test and quantiferon in BCG vaccinated, immunosuppressed patients with moderate-to-severe inflammatory bowel disease	Desfecho
KURUP ET AL., 2006	Gamma interferon assay as an alternative to PPD skin testing in selected patients with granulomatous intraocular inflammatory disease	População
KURUP ET AL., 2006	Gamma interferon assay as an alternative to PPD skin testing in selected patients with granulomatous intraocular inflammatory disease	População
KWAKERN AAK ET AL., 2011	A comparison of an interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in refractory inflammatory disease patients screened for latent tuberculosis prior to the initiation of a first	Desfecho

	tumor necrosis factor α inhibitor	
LAFFITTE ET AL., 2009	Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumor necrosis factor therapy: Comparison of an interferon- γ release assay vs. tuberculin skin test	População
LATORRE ET AL., 2014	Diagnosis of tuberculosis infection by interferon-gamma release assays in patients with psoriasis	População
LATORRE ET AL., 2014	Diagnosis of tuberculosis infection by interferon-gamma release assays in patients with psoriasis	População
LATORRE ET AL., 2017	Immune-mediated inflammatory diseases differently affect IGRAs' accuracy for latent tuberculosis infection diagnosis in clinical practice	Desfecho
LEDESMA ET AL., 2021	Interferon-gamma release assay levels and risk of progression to active tuberculosis: a systematic review and dose-response meta-regression analysis	População
LEE ET AL., 2005	Effect of tuberculin skin test on ex-vivo interferon-gamma assay for latent tuberculosis infection	População
LEE ET AL., 2008	Comparison of the interferon-gamma; release assay and the tuberculin skin test for contact investigation of tuberculosis in BCG-vaccinated health care workers	Desfecho
LEE ET AL., 2010	High prevalence of latent tuberculosis infection in dialysis patients using the interferon-gamma release assay and tuberculin skin test	Desfecho
LEE ET AL., 2014	Poor agreement between QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin skin test results for the diagnosis of latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients and healthy controls	Desfecho
LEE ET AL., 2014	A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of the interferon-gamma releasing assay for predicting active tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients	Desfecho
LEE ET AL., 2016	Clinical features of active tuberculosis that developed during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease	Desfecho
LEE ET AL., 2017	Active Tuberculosis Incidence and Characteristics in Patients Treated with Tumor Necrosis Factor Antagonists According to Latent Tuberculosis Infection	População
LEE ET AL., 2018	Treatment of latent tuberculous infection among health care workers at a tertiary hospital in Korea	Desfecho
LEE ET AL., 2018	A prospective study to monitor for tuberculosis during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease and immune-mediated inflammatory diseases	Desfecho
LI ET AL., 2018	Diagnostic and prognostic values of quantification ELISA interferon- γ release assays and tuberculosis skin test for tuberculosis patients undergoing maintenance hemodialysis	Desfecho
LIMA ET AL., 2010	Avaliação do teste T-SPOT. TB no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase	População
LIMA ET AL., 2010	Avaliação do teste T-SPOT. TB no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase	População
LIU ET AL., 2019	The prevalence of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthritis and the diagnostic efficacy of different screening methods	Desfecho
LIU ET AL.,	The prevalence of latent tuberculosis infection in patients with	Desfecho

2019	inflammatory arthritis and the diagnostic efficacy of different screening methods	
LUNA-SÁNCHEZ ET AL., 2016	Evolution of quantiFERON®-TB gold in tube (QFT-GIT) positive result and associated features from health care workers with latent tuberculosis infection in a tertiary hospital	Desfecho
MADEN ET AL., 2011	Evaluation of performance of quantiferon assay and tuberculin skin test in end stage renal disease patients receiving hemodialysis	Desfecho
MAGRINI ET AL., 2016	[Risk of tuberculosis in healthcare workers: risk assessment and medical surveillance]	Desfecho
MAHAN ET AL., 2011	Concordance of a positive tuberculin skin test and an interferon gamma release assay in bacille Calmette-Guérin vaccinated persons	Desfecho
MAHAN ET AL., 2011	Concordance of a positive tuberculin skin test and an interferon gamma release assay in bacille Calmette-Guérin vaccinated persons	População
MAHMOUDI ET AL., 2020	High prevalence of latent tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant recipients: A First Report	População
MAHMOUDI ET AL., 2020	High prevalence of latent tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant recipients: A First Report	Desfecho
MALAVIYA ET AL., 2018	Screening for latent tuberculosis infection among patients with rheumatoid arthritis in the era of biologics and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in India, a high-burden TB country: The importance of Mantoux and Quantiferon-TB Gold tests	Desfecho
MALAVIYA ET AL., 2018	Real life experience of a screening strategy for latent tuberculosis before treatment with biologics in indian patients with rheumatic diseases	Desfecho
MALAVIYA ET AL., 2018	Screening for latent tuberculosis infection among patients with rheumatoid arthritis in the era of biologics and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in India, a high-burden TB country: The importance of Mantoux and Quantiferon-TB Gold tests	Desfecho
MALAVIYA ET AL., 2018	Real life experience of a screening strategy for latent tuberculosis before treatment with biologics in indian patients with rheumatic diseases	Desfecho
MANTRI ET AL., 2021	Comparison of Interferon-Gamma Release Assay and Tuberculin Skin Test for the Screening of Latent Tuberculosis in Inflammatory Bowel Disease Patients: Indian Scenario	Desfecho
MANUEL ET AL., 2007	Comparison of quantiferon-TB gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation	Desfecho
MARDANI ET AL., 2014	Performance of QuantiFERON TB gold test compared with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection in lung and heart transplant candidates	Desfecho
MARKOVA ET AL., 2006	Evaluation of a whole blood IFN- γ assay in immunocompetent and immunocompromised Bulgarian patients with mycobacterium tuberculosis infection	População
MARQUES	Evaluation of an interferon gamma assay in the diagnosis of latent	Comparad

ET AL., 2009	tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis	or
MATSUMOTO ET AL., 2014	The evaluation of the utility of QuantiFERON TB-Gold In-Tube; QFT-GIT	Idioma
MATSUMURA ET AL., 2016	Comparative utility of interferon-γ release assay, QuantiFERON(®) TB-GIT and T-SPOT(®).TB in rheumatoid arthritis	Desfecho
MEINERZ ET AL., 2021	Latent tuberculosis screening before kidney transplantation in the South of Brazil	Desfecho
MENZIES ET AL., 2007	Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research	População
MÍNGUEZ ET AL., 2012	Interferon-gamma release assays in the detection of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthritis scheduled for anti-tumour necrosis factor treatment	Desfecho
MORI ET AL., 2010	QuantiFERON®-TB gold in health care worker screening in a BCG-vaccinated population	Comparador or
MOSTAFAVI ET AL., 2016	Comparison of the tuberculin skin test and the QuantiFERON-TB Gold test in detecting latent tuberculosis in health care workers in Iran	Desfecho
MOSTAFAVI ET AL., 2021	Comparison of the tuberculin skin test and the QuantiFERON-TB Gold test in detecting latent tuberculosis in health care workers in Iran	Desfecho
MOUCAUT ET AL., 2013	The effect of introducing IGRA to screen French healthcare workers for tuberculosis and potential conclusions for the work organisation	Desfecho
NASSIRI ET AL., 2014	Re: Interferon-gamma release assay agreement with tuberculin skin test in pretransplant screening for latent tuberculosis in a high-prevalence country	Desenho de estudo
NIENHAUS ET AL., 2007	[Latent tuberculosis infection in healthcare workers--evaluation of an Interferon-gamma release assay]	Desfecho
NIENHAUS ET AL., 2008	Evaluation of the interferon-γ release assay in healthcare workers	Desfecho
NIENHAUS ET AL., 2011	Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies	População
NIGUSE ET AL., 2018	QuantiFERON-TB Gold In-tube test for the diagnosis of active and latent tuberculosis in selected health facilities of Addis Ababa, Ethiopia	População
NISHIMURA ET AL., 2020	The annual risk of tuberculosis infection in newly hired researchers and healthcare workers using interferon-gamma release assay in Japan	Desfecho
OCHOA ET AL., 2015	Simulation of risk of tuberculosis infection in healthcare workers in hospitals of an intermediate incidence country	Desfecho
OCHOA ET AL., 2017	Prevalence of tuberculosis infection in healthcare workers of the public hospital network in Medellín, Colombia: A Bayesian approach	Desfecho
OH ET AL.,	Comparing the Diagnostic Performance of QFT-Plus to Other	População

2020	Tests of Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis	
OLIVIERI ET AL., 2016	Using IFN-gamma release assay to confirm tuberculin skin test improves the screening of latent tuberculosis infection in Italian healthcare workers	Desfecho
OZDEMIR ET AL., 2007	Comparison of the tuberculin skin test and the quantiferon test for latent Mycobacterium tuberculosis infections in health care workers in Turkey	Desfecho
PAPAY ET AL., 2011	Predictors of indeterminate IFN- γ release assay in screening for latent TB in inflammatory bowel diseases	Desfecho
PARK ET AL., 2009	Clinical utility of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test for the diagnosis of active pulmonary tuberculosis	População
PARK ET AL., 2018	Serial testing of healthcare workers for latent tuberculosis infection and long-term follow up for development of active tuberculosis	Desfecho
PARK ET AL., 2020	Treatment of Latent Tuberculosis Infection Based on the Interferon- γ Release Assay in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients	Desfecho
PARRIOTT ET AL., 2018	Care Cascade for targeted tuberculosis testing and linkage to Care in Homeless Populations in the United States: A meta-analysis	População
PÉREZ CATALÁN ET AL., 2019	[Concordance between the test of the tuberculin and Interferon Gamma Release Assay-IGRA in patients with immune-mediated inflammatory diseases]	Desfecho
POLLOCK ET AL., 2008	Discordant QuantiFERON-TB gold test results among US healthcare workers with increased risk of latent tuberculosis infection: A problem or solution?	Desfecho
PREDA ET AL., 2016	Tuberculin skin test and QuantiFERON TB Gold in Romanian BCG vaccinated, immunosuppressed patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a comparison with a Hungarian cohort	Desenho de estudo
PYO ET AL., 2018	Systematic review: Agreement between the latent tuberculosis screening tests among patients with rheumatic diseases	Desfecho
QIN ET AL., 2013	T-SPOT. TB for detection of tuberculosis infection among hematological malignancy patients and hematopoietic stem cell transplant recipients	Desfecho
QUMSEYA ET AL., 2011	QuantiFERON TB gold testing for tuberculosis screening in an inflammatory bowel disease cohort in the United States	Desfecho
RAFIZA ET AL., 2011	Prevalence and risk factors of latent tuberculosis infection among health care workers in Malaysia	Desfecho
RAHIMIFAR D ET AL., 2018	Prevalence of latent tuberculosis infection in transplant candidates: A systematic review and meta-analysis	Desfecho
RAMOS ET AL., 2018	Outcomes of treatment for latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving biologic therapy	Intervençã o
RATNATUNGA ET AL., 2015	Cross-sectional screening of healthcare workers at a regional chest clinic with an interferon gamma release assay: First report from Sri Lanka	Desfecho
RATNAWATI ET AL., 2019	Comparison of tuberculin skin test and interferon-gamma release assay in the diagnosis of latent tuberculosis infection among Indonesian health-care workers	Desfecho

RIBERA ET AL., 2015	Estimation of the prevalence of latent tuberculosis infection in patients with moderate to severe plaque psoriasis in Spain: The Latent study	População
RICHELDI ET AL., 2009	Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients	Desfecho
SABRI ET AL., 2019	Prevalence and risk factors for latent tuberculosis infection among healthcare workers in Morocco	Desfecho
SALMANZA DEH ET AL., 2016	Comparison study of QuantiFERON test with tuberculin skin testing to diagnose latent tuberculosis infection among nurses working in teaching hospitals of Ahvaz, Iran	Desfecho
SARACENO ET AL., 2014	Usefulness of QuantiFERON®-TB Gold test in psoriatic patients under treatment with tumour necrosis factor blockers	População
SAUZULLO ET AL., 2014	Long-term IFN- γ and IL-2 response for detection of latent tuberculosis infection in healthcare workers with discordant immunologic results	Desfecho
SAVAJ ET AL., 2014	Interferon-gamma release assay agreement with tuberculin skin test in pretransplant screening for latent tuberculosis in a high-prevalence country	Desfecho
SAYARLIO ĞLU ET AL., 2011	QuantiFERON-TB gold test for screening latent tuberculosis infection in hemodialysis patients	Desfecho
SCHABLON ET AL., 2007	The use of Interferon-gamma Release Assays for the diagnosis of latent tuberculosis infections in healthcare workers	Desfecho
SCHABLON ET AL., 2009	Prevalence of latent tuberculosis infection among health care workers in a hospital for pulmonary diseases	Desfecho
SCHABLON ET AL., 2010	Risk of latent TB infection in individuals employed in the healthcare sector in Germany: A multicentre prevalence study	Desfecho
SCHOEPFER ET AL., 2008	Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease	Desfecho
SEUNG ET AL., 2007	Tuberculin skin test and QuantiFERON-TB gold assay before and after treatment for latent tuberculosis infection among health care workers in local tertiary hospital	Idioma
SHAH ET AL., 2012	Programmatic impact of Quantiferon-TB Gold in-Tube implementation on latent tuberculosis diagnosis and treatment in a public health clinic	População
SHAHIDI ET AL., 2012	Performance of interferon-gamma release assays in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis	Desfecho
SHAPOVALOVA ET AL., 2016	Latent tuberculosis (LTB) in healthcare workers: Agreement between two diagnostic tests	Desfecho
SHERKAT ET AL., 2014	Concordance of the tuberculin skin test and T-SPOT®.TB test results in kidney transplant candidates	Desfecho
SHOBHA ET AL.,	Biologics and risk of tuberculosis in autoimmune rheumatic diseases: A real-world clinical experience from India	Desfecho

2019		
SHU ET AL., 2020	Latent Tuberculosis Infection Increases in Kidney Transplantation Recipients Compared With Transplantation Candidates: A Neglected Perspective in Tuberculosis Control	Desfecho
SINGANAY AGAM ET AL., 2013	Evaluation of screening methods for identification of patients with chronic rheumatological disease requiring tuberculosis chemoprophylaxis prior to commencement of TNF- α antagonist therapy	Comparador
SLATER ET AL., 2013	Challenges with QuantiFERON-TB gold assay for large-scale, routine screening of U.S. healthcare workers	Desfecho
SMITH ET AL., 2011	Interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection: Evidence in immune-mediated inflammatory disorders	Desfecho
SO ET AL., 2017	Comparison of a commercial interferon-gamma release assay and tuberculin skin test for the detection of latent tuberculosis infection in Hong Kong arthritis patients who are candidates for biologic agents	Desfecho
SOARE ET AL., 2018	Risk of active tuberculosis in patients with inflammatory arthritis receiving TNF inhibitors: a look beyond the baseline tuberculosis screening protocol	Desfecho
SOBORG ET AL., 2007	Detecting a low prevalence of latent tuberculosis among health care workers in Denmark detected by M. tuberculosis specific IFN- γ whole-blood test	Desfecho
SOBORG ET AL., 2010	Comparison of screening procedures for LTBI among patients with inflammatory diseases	Desfecho
SOSA-MORENO ET AL., 2020	A targeted screening program for latent tuberculosis infection among hematopoietic cell transplant recipients	Desfecho
SOUTHERN ET AL., 2019	Discordance in latent tuberculosis (TB) test results in patients with end-stage renal disease	Desfecho
SUN ET AL., 2011	Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: A meta-analysis	População
TALEBI-TAHER ET AL., 2011	Comparing the performance of quantiferon-TB gold and mantoux test in detecting latent tuberculosis infection among iranian health care workers	Desfecho
TARGOWSKI ET AL., 2014	Tuberculin skin test and interferon- γ release assay in the detection of latent tuberculosis infection among Polish health care workers	Desfecho
TOMIO ET AL., 2017	Tuberculosis screening prior to anti-tumor necrosis factor therapy among patients with immune-mediated inflammatory diseases in Japan: a longitudinal study using a large-scale health insurance claims database	Desfecho
TORRES COSTA ET AL., 2009	Tuberculosis screening in Portuguese healthcare workers using the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay	Desfecho
TORRES COSTA ET AL., 2010	Results of five-year systematic screening for latent tuberculosis infection in healthcare workers in Portugal	Desfecho
TORRES	Screening for tuberculosis and prediction of disease in	Desfecho

COSTA ET AL., 2011	Portuguese healthcare workers	
TORRES COSTA ET AL., 2011	Serial testing with the interferon- γ release assay in Portuguese healthcare workers	Desfecho
TRIPODI ET AL., 2009	Evaluation of the tuberculin skin test and the interferon- release assay for TB screening in French healthcare workers	Desfecho
TRIVERIO ET AL., 2009	Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients	Desfecho
TSIOURIS ET AL., 2006	Sensitivity analysis and potential uses of a novel gamma interferon release assay for diagnosis of tuberculosis	População
VAJRAVELU ET AL., 2017	Indeterminate QuantiFERON-TB Gold Increases Likelihood of Inflammatory Bowel Disease Treatment Delay and Hospitalization	Intervençã o
VERSO ET AL., 2019	Latent Tuberculosis Infection among Healthcare Students and Postgraduates in a Mediterranean Italian Area: What Correlation with Work Exposure?	Desfecho
WHITAKER ET AL., 2013	Prevalence and incidence of latent tuberculosis infection in georgian healthcare workers	Desfecho
WONG ET AL., 2014	Performance of interferon-gamma release assay for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients	Desfecho
WOODFIELD ET AL., 2014	An evaluation of the use of a negative interferon- γ release assay for tuberculosis screening before TNF antagonist therapy	Desenho de estudo
WU ET AL., 2019	The seroconversion rate of QuantiFERON-TB Gold In-Tube test in psoriatic patients receiving secukinumab and ixekizumab, the anti-interleukin-17A monoclonal antibodies	População
YAPAR TOROS ET AL., 2019	Agreement between QuantiFERON-TB gold in-tube and tuberculin skin tests in hematopoietic stem cell transplantation candidates	Desfecho
YEHIA ET AL., 2010	Mycobacterium tuberculosis infection in liver transplantation	Desfecho
YEKTAKOO SHALI ET AL., 2019	Is latent tuberculosis infection challenging in Iranian health care workers? A systematic review and meta-analysis	Desfecho
YILMAZ ET AL., 2012	Comparison of QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin skin test for the identification of latent Mycobacterium tuberculosis infection in lupus patients	População
YOON ET AL., 2017	Occupational risk of latent tuberculosis infection in health workers of 14 military hospitals	Desfecho
ZHANG ET AL., 2013	A prospective longitudinal study evaluating a T-cell-based assay for latent tuberculosis infection in health-care workers in a general hospital in Beijing	Comparad or
ZHOU ET AL., 2020	Interferon- γ release assays or tuberculin skin test for detection and management of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis	População
ZWERLING ET AL., 2012	TB screening in Canadian health care workers using interferon-gamma release assays	Desfecho

ZWERLING ET AL., 2012	Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: A systematic review	Desfecho
ZWERLING ET AL., 2014	Serial testing using interferon- γ release assays in nursing students in India	População