



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

Domínio clínico

Relatório final

2 de abril 2019

Declaração de conflito de interesse dos autores:

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

DOCUMENTO PRINCIPAL

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

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

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

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

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	4
LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE QUADROS.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	8
RESUMO EXECUTIVO	10
1 TUBERCULOSE	12
1.1. EPIDEMIOLOGIA DE TUBERCULOSE NO BRASIL	12
1.2. DIAGNÓSTICO DE ILTB	13
1.2.1. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS.....	13
1.2.2. CENÁRIO BRASILEIRO	14
1.3. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS E ESTRATÉGIAS PARA CONTROLE DE TUBERCULOSE NO BRASIL	15
2 TESTE DE LIBERAÇÃO DE INTERFERON-GAMA	16
3 DOMÍNIO ADMISSIBILIDADE	17
4 DOMÍNIO TÉCNICO	19
4.1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA.....	19
4.2. INDICAÇÃO	19
4.3. COMPONENTES	19
4.4. INSTRUÇÃO DE USO.....	20
5 DOMÍNIO CLÍNICO	23
5.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	23
5.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	23
5.3. MÉTODOS	24
5.3.1. DEFINIÇÃO DA PERGUNTA A SER RESPONDIDA	24
5.3.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	24
5.3.3. BUSCA DE EVIDÊNCIAS	25
5.3.4. IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS	26
5.3.5. RECUPERAÇÃO E EXTRAÇÃO DOS DADOS	27
5.4. RESULTADOS.....	27
5.4.1. ESTUDOS PROSPECTIVOS OBSERVACIONAIS	35
5.4.2. REVISÕES SISTEMÁTICAS DA LITERATURA	56
5.5. CONCLUSÕES	71
6 DOMÍNIO OPERACIONAL.....	72
6.1 FATORES HUMANOS E TREINAMENTO	72
6.2 ARMAZENAMENTO, MANUTENÇÃO E DESCARTE	72
6.3 FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO USO DO EQUIPAMENTO MÉDICO-ASSISTENCIAL..	73
7 RECOMENDAÇÕES E LIMITAÇÕES DA ANÁLISE	76
8 REFERÊNCIAS	78

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Incidência de tuberculose no Brasil	13
Figura 2. Registro do QuantiFERON-TB Gold Plus® na ANVISA.	17
Figura 3. Registro do T-Spot TB® na ANVISA.	18
Figura 4. Componentes do ensaio de liberação de IFN- γ	20
Figura 5. Diagrama de fluxo de identificação dos artigos (PRISMA)	27
Figura 6. Fluxograma esquemático do estudo e observações sobre o desenvolvimento de TB após Transplante Renal (Kim et al., 2011 ¹¹)	40
Figura 7. Fluxograma esquemático das características clínicas do estudo de coorte	46
Figura 8. VPP (%) de IGRAs comerciais para progressão de TB ativa (todos os estudos)	60
Figura 9. VPP (%) de PPD para progressão de TB ativa (todos os estudos).....	61
Figura 10. VPP (%) de PPD para progressão de TB ativa (somente grupos de alto risco)	61
Figura 11. VPN (%) de IGRAs comerciais para progressão de TB ativa	63
Figura 12. VPN (%) de PPD para progressão de TB ativa	64
Figura 13. Taxas de incidência não ajustadas para todos os diagnósticos de TB estratificados pelo status do IGRA	68
Figura 14. Razão de risco de incidência cumulativa não ajustada por resultados positivos versus negativos do IGRA, por possibilidade de viés de incorporação	69
Figura 15 Índices de taxa de incidência não ajustados para resultado de teste positivo versus negativo, por tipo de teste	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia de Pesquisa na MEDLINE.....	25
Tabela 2. Estratégia de pesquisa na BVS.....	26
Tabela 3. Estudos incluídos na revisão sistemática	28
Tabela 4. Estudos incluídos com os principais resultados.....	30
Tabela 5. Concordância entre os resultados de PPD e T-SPOT®.TB.....	35
Tabela 6. Resultados concordantes e discordantes entre os testes por grupos.....	37
Tabela 7. Preditores de resultados positivos dos testes PPD e QFT-GIT	38
Tabela 8. Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e negativo do PPD e ELISPOT para o desenvolvimento de TB em receptores de transplante renal.....	41
Tabela 9. Concordância entre teste tuberculínico (PDD) e IGRA, excluindo pacientes com resultados de IGRA indeterminados	44
Tabela 10 Incidência de tuberculose ativa pelos testes PPD e IGRA em receptores de transplante de células tronco hematopoiéticas.....	47
Tabela 11. Incidência de tuberculose ativa na coorte positiva para ILTB durante um período de acompanhamento de 2 anos (Gao <i>et al.</i> , 2017)	49
Tabela 12. Resultados de PPD, QuantiFERON®-TB GOLD e ELISPOT em pacientes com doença renal terminal em hemodiálise e em controles saudáveis	51
Tabela 13. Seguimento para tuberculose ativa dependendo do resultado do teste e quimioprofilaxia um, dois e cinco anos após testagem para ILTB.....	55
Tabela 14. Características dos estudos incluídos e resultados	57
Tabela 15. Comparação “head-to-head” do VPP de IGRAs comerciais versus PPD em indivíduos não tratados.....	62

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Acrônimo PICOS.....	24
-------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

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

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

RESUMO EXECUTIVO

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

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

Recomendação

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

1 TUBERCULOSE

A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) é um problema global de saúde pública¹ e estima-se que um terço da população mundial esteja infectada por este patógeno². 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 tuberculose (TB) ativa¹, são fundamentais para atingir a meta proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) de eliminar a TB até 2050³.

A ILTB é definida como um estado de resposta imune persistente à estimulação por antígenos da MTb sem evidência de tuberculose ativa clinicamente manifestada⁴. 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^{5,6}. Esse risco de progressão é ainda maior em crianças mais novas e em indivíduos imunocomprometidos (especialmente em HIV positivos)⁷⁻¹¹.

Estudos demonstram que o tratamento profilático da ILTB, isoladamente, possui uma efetividade de 60% a 90% na prevenção da progressão para TB ativa^{4,12,13}. 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**^{1,4,6-8,11,14,15}.

1.1. Epidemiologia de tuberculose no Brasil

Em 2017, foram registrados 69.569 novos casos de tuberculose no Brasil, o que representa uma taxa de incidência de 33,5 casos a cada 100 mil habitantes. Entre 2008 e 2017, a incidência apresentou uma queda anual média de 1,6% (Figura 1). Entre as regiões, o Norte destaca-se com a maior incidência (47,2 casos/100 mil habitantes) e o Centro-Oeste com a menor (20,0 casos/100 mil habitantes). Em âmbito estadual, as maiores taxas encontram-se no Amazonas (74,1 casos/100 mil habitantes), Rio de Janeiro (63,5 casos/100 mil habitantes) e Pernambuco (46,0 casos/100 mil habitantes)¹⁶.

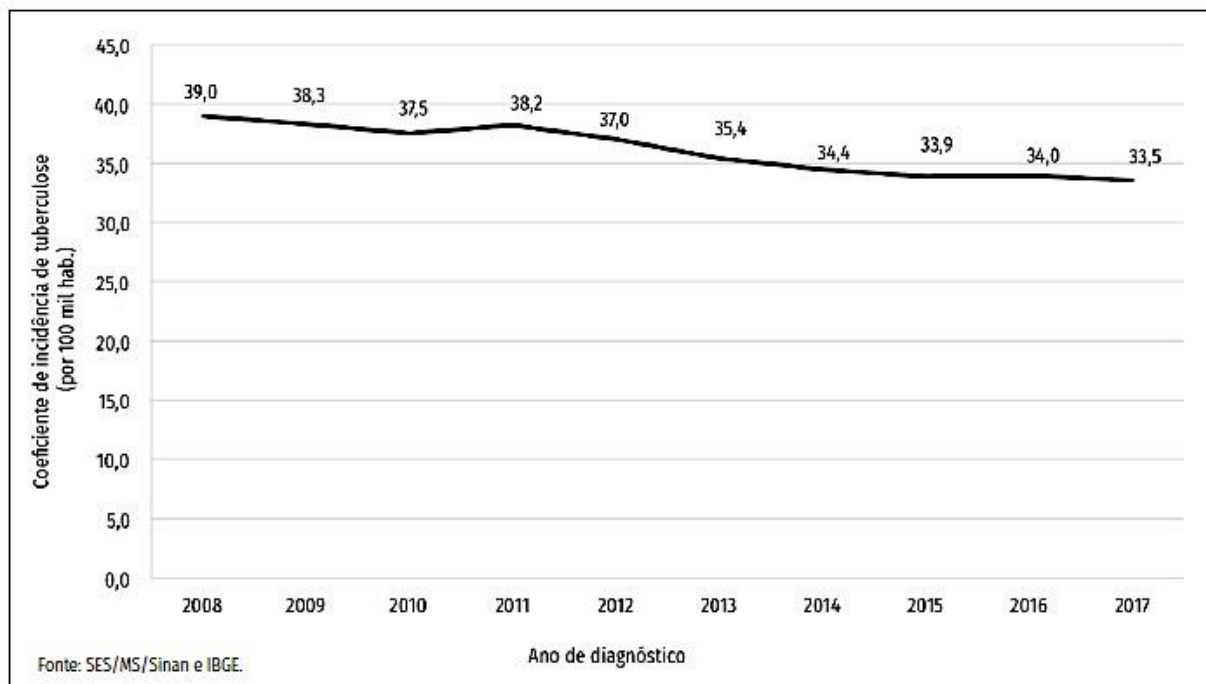


Figura 1. Incidência de tuberculose no Brasil
Fonte: Original de Boletim Epidemiológico 2018¹⁶.

Em 2016, foram registrados 4.426 óbitos por tuberculose no país. A taxa de mortalidade anual foi de 2,1 óbitos a cada 100 mil habitantes e, entre 2007 e 2016, apresentou queda anual média de 2%¹⁶.

1.2. Diagnóstico de ILTB

1.2.1. Recomendações internacionais

A OMS atualizou suas diretrizes e recomendações para o manejo da ILTB em 2018 e 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 infecção¹⁷.

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 antineoplásico. Em crianças abaixo de cinco anos, no entanto, o PPD foi mais recomendado do que o IGRA¹⁸.

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 uma 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 confundidores interpessoais no resultado, uma vez que o teste é realizado totalmente *in vitro*; e a rapidez na realização do teste¹⁹.

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 negativo²⁰.

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, recomenda ou apenas IGRA ou IGRA em conjunto ao PPD. Para crianças, no entanto, o IGRA só deve ser utilizado caso o PPD não esteja disponível. Para crianças de 4 meses a 17 anos que tiveram contato com casos de TB ativa, o NICE recomenda que IGRA seja utilizado em caso de PPD negativo²¹.

1.2.2. Cenário brasileiro

Historicamente, o PPD era o único meio para o diagnóstico de ILTB, mas apresenta limitações como reação cruzada com a vacina BCG e micobactérias não tuberculosas (MBNT), relato de anergia/ resultados falsos negativos em pacientes imunocomprometidos (especialmente HIV positivo), risco de erro na mensuração do tamanho da enduração cutânea e necessidade de duas etapas para conclusão do exame (aplicação intradérmica e leitura após 48-72 horas), dentre outras^{1,9,11,15,22,23}.

De acordo com o Manual de Recomendações do Controle da Tuberculose no Brasil, tanto IGRA como PPD são métodos recomendados para o diagnóstico de ILTB em adultos e crianças. A realização dos testes é recomendada principalmente em pacientes HIV positivo, em pessoas que tiveram contato com a doença ativa, indivíduos imunossuprimidos e profissionais de saúde²⁴.

1.3. 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 2015²⁵.

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 em: prevenção e cuidado integrado centrado no paciente com tuberculose; políticas arrojadas e sistema de apoio; e intensificação da pesquisa e inovação²⁵.

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 tecnologias. Ainda com relação à ILTB, aponta-se para a necessidade de diagnosticar e tratar a infecção latente da tuberculose em pessoas vivendo com HIV/aids²⁵.

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 adequados²⁵. Finalmente, no terceiro pilar, a incorporação de novas tecnologias diagnósticas de maneira oportuna é uma estratégia para aprimorar o controle da TB no Brasil²⁵.

2 TESTE DE LIBERAÇÃO DE INTERFERON-GAMA

Através de uma amostra de sangue periférico, os IGRAs quantificam (*in vitro*) a resposta imune celular dos linfócitos T à antígenos específicos (por exemplo: ESAT-6/CFP-10/TB7.7(p4)*) do MTb, através da detecção da citocina interferon-gama liberada por essas células. 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)^{9,23}. Desta maneira, 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^{7,11,15,23}. 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^{7,10}. Além disso, nenhum dos testes atuais consegue diferenciar ILTB de infecção ativa¹⁵.

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^{8,9,11,26}. 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 IGRAs²³. 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, profissionais de saúde, 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^{1,7,10,23,27}. 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 irão progredir e, ainda mais, se essa distinção seria mais apurada do que a do PPD.

3 DOMÍNIO ADMISSIBILIDADE

Os testes de liberação de interferon-gama (IGRA) registrado hoje no Brasil são: QuantiFERON-TB Gold Plus® (Figura 2) com número de registro 1.03.222-5 e o T-Spot (Figura 3) 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	<ul style="list-style-type: none">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 2. 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 a saúde pública		
Vencimento do Registro	17/09/2028		

Figura 3. Registro do T-Spot TB® na ANVISA.

4 DOMÍNIO TÉCNICO

4.1. Descrição da tecnologia

O teste IGRA é um teste de diagnóstico *in vitro* que usa uma combinação de peptídeos que simulam as proteínas ESAT-6 e CFP-10 para estimular células em sangue total heparinizado. A detecção do interferon-gama (IFN- γ) por ensaio imunoenzimático (ELISA) é utilizada para identificar respostas *in vitro* aos antígenos peptídeos associados com a infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. IGRA é um teste indireto para infecção por *M. tuberculosis* (incluindo a doença) e destina-se a utilização conjunta com a avaliação de riscos, radiografia e outras avaliações médicas e de diagnóstico.

4.2. Indicação

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

4.3. Componentes

Os componentes do teste de liberação de INF- γ encontram-se listados na Figura 4. 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:

- Estufa que atinja $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ e mantenha a temperatura estável. CO₂ não necessário;
- Pipetas de calibradas de volume variável para o fornecimento de 10 μl a 1000 μl com pontas descartáveis;
- Pipeta multicanal calibrada com capacidade para fornecer entre 50 μl e 100 μl com pontas descartáveis. (opcional);
- Agitador de microplacas;
- Água deionizada ou destilada (2L);
- Lavadora de microplacas (recomendada lavadora automática);

- Leitor de microplacas equipado com filtro de 450 nm e filtro de referência de 620 a 650 nm.

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 (Diluyente 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 fração 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 4. Componentes do ensaio de liberação de IFN-γ.

4.4. Instrução de uso

O teste IGRA é um teste de diagnóstico *in vitro* que usa uma combinação de peptídeos que simulam as proteínas ESAT-6 e CFP-10 para estimular células em sangue total heparinizado. A

detecção do interferon-gama (IFN- γ) por ensaio imunoenzimático (ELISA) é utilizada para identificar respostas *in vitro* aos antígenos peptídeos associados à infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. IGRA é um teste indireto para detectar a infecção latente por *M. tuberculosis* e destina-se a utilização conjunta com a avaliação de riscos, radiografia e outras avaliações médicas e de diagnóstico.

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

1. Coleta em tubo com heparina de lítio: a coleta da amostra de sangue total (5ml) é feita por venipunção simples e segue as práticas comuns de flebotomia do laboratório. Quando a amostra é coletada em tubo de heparina de lítio, ela pode ser transportada/mantida em temperatura ambiente por até 12 horas 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.
2. A coleta da amostra de sangue total também pode ser feita diretamente nos tubos de coleta sanguínea específicos para o teste IGRA e podem ser mantidas a temperatura ambiente por até 16 horas antes de iniciar a etapa de incubação a 37°C.

Os quatro tubos específicos dos testes 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- γ (UI/ml) é medida pelo método de ELISA.

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- γ circulante ou presença de anticorpos heterófilos). O nível de IFN- γ do tubo Nil é subtraído dos níveis de IFN- γ 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- γ . 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.

5 DOMÍNIO CLÍNICO

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde ²⁸⁻³¹, os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

5.1. Objetivo principal

Identificar e avaliar as evidências científicas que comparem os testes de liberação de interferon-gama (IGRAs) ao teste tuberculínico (PPD) na identificação de ILTB e predição para progressão de TB ativa.

5.2. Objetivos secundários

Comparar os testes de liberação de interferon-gama (IGRA) ao teste tuberculínico (PPD):

- a) Na identificação de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) e predição para progressão de TB ativa em duas subpopulações específicas: crianças e indivíduos com imunocomprometimento adquirido;
- b) Na acurácia para detecção de *Mycobacterium tuberculosis*.

É importante ressaltar que a revisão sistemática da literatura foi realizada de maneira **abrangente**, a fim de detectar o grupo de pacientes que mais se beneficiaria do uso do teste IGRA para detecção de ILTB em comparação ao teste PPD. Por isso, foram incorporadas nos objetivos e no PICOS (como descrito a seguir), tanto crianças como os diversos grupos de pacientes que apresentam imunocomprometimento.

5.3. Métodos

5.3.1. Definição da pergunta a ser respondida

A pergunta a ser respondida na presente revisão sistemática foi definida através da estratégia PICOS (paciente, intervenção, comparador, desfecho e tipo de estudo), conforme descrito no Quadro 1.

Quadro 1. Acrônimo PICOS.

P	Paciente (<i>patient</i>)	Crianças com <15 anos HIV Doença renal terminal Transplante renal Transplante de células tronco Tratamento para artrite reumatoide tratados com biológicos
I	Intervenção (<i>intervention</i>)	Testes de liberação de interferon-gama
C	Comparador (<i>comparator</i>)	Teste tuberculínico
O	Desfecho (<i>outcome</i>)	Progressão para tuberculose ativa e acurácia na identificação de tuberculose latente
S	Tipo de estudo (<i>study</i>)	Prospectivos 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.

5.3.2. Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão:

- Estudos de coorte prospectivos que comparem a capacidade dos IGRAS em relação aos PPDs em identificar ILTB e predizer o desenvolvimento de TB ativa;
- Publicação em inglês ou português (Brasil);
- Publicações completas (excluindo resumos e pôsteres apresentados em congressos).

Critérios de Exclusão:

- Estudos realizados em animais ou células;

- Estudos retrospectivos;
- Estudos avaliando somente as seguintes populações: imigrantes, militares, contatos de casos (pacientes) com TB ativa ou profissionais de saúde;
- Artigos de opinião ou revisões não sistemáticas da literatura (narrativas);
- Publicações restritas a resumos ou pôsteres.

5.3.3. Busca de evidências

As bases de dados foram pesquisadas através de uma ampla estratégia de busca para maximizar a sensibilidade. As seguintes bases foram pesquisadas:

- MEDLINE: *United States National Library of Medicine and the National Institutes of Health Medical Database*, usando a interface PubMed (Tabela 1);
- BVS: Biblioteca Virtual em Saúde (Tabela 2).

As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para população, intervenção, comparadores e tipos de estudos, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados ou utilizando filtros validados, quando disponíveis.

Tabela 1. Estratégia de Pesquisa na MEDLINE

#1 População	"latent tuberculosis"[All Fields] AND "Tuberculosis"[All Fields]
#2 Intervenção	"interferon-gamma release tests"[All Fields]
#3 Comparador	"tuberculin test"[All Fields]
#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]))

Tabela 2. Estratégia de pesquisa na BVS

#1	População	tw:(latent tuberculosis)
#2	Intervenção	tw:(interferon-gamma release tests)
#3	Comparador	tw:(tuberculin test)
#4	Tipo de Estudo	tw:(cohort OR prespective OR cross sectional OR review)

5.3.4. Identificação dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada por um pesquisador, da seguinte forma:

- Primeira etapa: uma triagem inicial através dos títulos e resumos dos estudos encontrados foi realizada de acordo com os critérios de inclusão, a fim de identificar estudos potencialmente relevantes. Todas as referências com a menor indicação de preenchimento dos critérios de inclusão foram classificadas como potencialmente relevantes.
- Segunda etapa: todos os artigos rotulados como potencialmente relevantes foram recuperados para análise completa do texto e analisados com base nos critérios de inclusão e exclusão.
- Terceira etapa: os artigos selecionados foram submetidos ao processo de extração de dados.

Um diagrama PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*)³² foi elaborado para ilustrar a seleção e inclusão dos estudos na presente revisão sistemática (Figura 5).

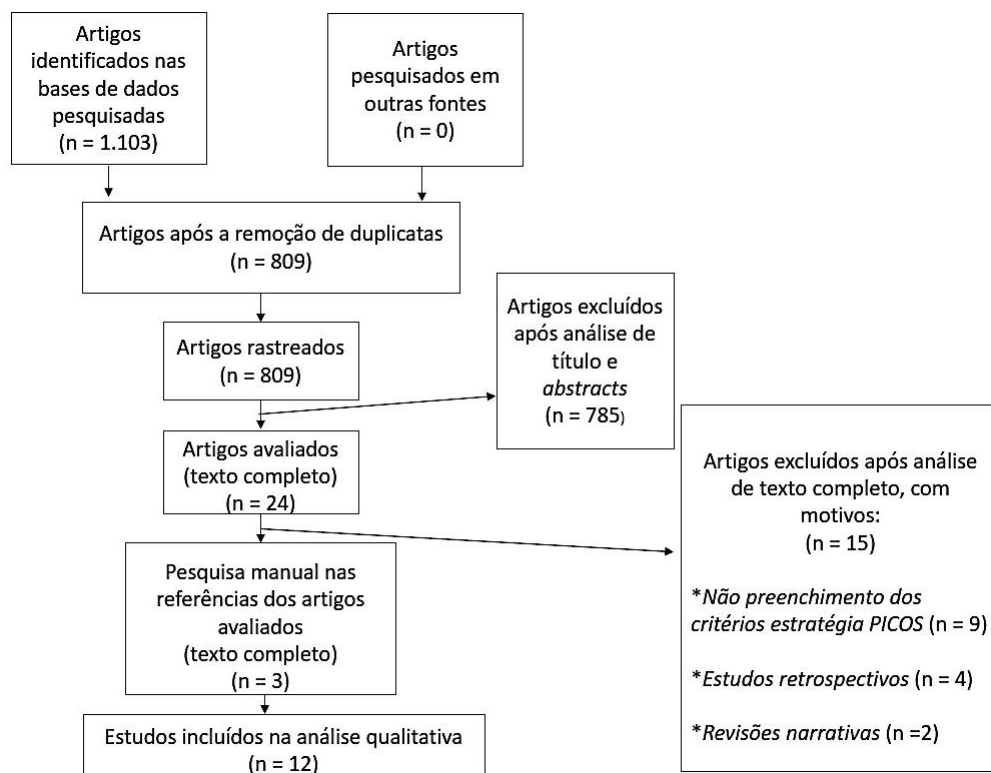


Figura 5. Diagrama de fluxo de identificação dos artigos (PRISMA)

5.3.5. Recuperação e extração dos dados

Os estudos identificados e que preencheram os critérios de inclusão definidos foram recuperados eletronicamente, diretamente do site da revista ou da base de dados apropriada. Os dados desses estudos foram extraídos para um formulário e as informações foram apresentadas em tabelas. O nome do primeiro autor e o ano de publicação foram utilizados para identificar cada estudo. Também foram extraídos os dados sobre os métodos de cada estudo incluído, a população de pacientes e os principais resultados.

5.4. Resultados

A estratégia de busca retornou 1.103 títulos (com 294 duplicatas), sendo excluídos 785 estudos após a análise cuidadosa do título e do resumo. O texto completo dos 24 estudos foi avaliado, tendo sido identificados e incluídos nove estudos relevantes para responder às questões propostas para essa revisão sistemática. Após essa etapa, uma pesquisa manual na lista de referências dos artigos avaliados identificou mais três estudos que preenchiem os

critérios de inclusão descritos nos métodos, sendo que esses estudos também foram incluídos na revisão. O processo de seleção dos estudos está descrito conforme diagrama PRISMA (Figura 5). Foram incluídos oito estudos de coorte prospectivos observacionais e quatro revisões sistemáticas da literatura, conforme elencado na Tabela 3. Foram excluídos nove estudos por não preencherem a estratégia PICOS proposta, quatro por possuírem desenho retrospectivo e dois por serem de revisão narrativa (Figura 5). A Tabela 4 apresenta a síntese de tais resultados.

Tabela 3. Estudos incluídos na revisão sistemática

Autor/Ano	Título	Desenho do estudo
Auguste et al. 2017⁷	<i>Comparing interferon-gamma assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progress to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis</i>	Revisão sistemática da literatura
Gao et al. 2017⁶	<i>Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up study of a population-based, multicenter, prospective cohort study</i>	Coorte prospectivo observacional
Campbell et al. 2016¹⁰	<i>Latent tuberculosis diagnostic tests to predict longitudinal tuberculosis during dialysis: a meta-analysis</i>	Revisão sistemática da literatura
Lee et al. 2014²²	<i>A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of the interferon-gamma releasing assay for predicting active tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients</i>	Coorte prospectivo observacional
Sester et al. 2014⁸	<i>Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients – a TBNET study</i>	Coorte prospectivo observacional
Sherkat et al. 2014²⁶	<i>Concordance of the tuberculin test and T-SPOT®.TB test results in kidney transplant candidates</i>	Coorte prospectivo observacional
Moon et al. 2013³³	<i>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</i>	Coorte prospectivo observacional
Diel et al. 2012¹	<i>Predictive value of interferon-γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis</i>	Revisão sistemática da literatura
Rangaka et al. 2012¹⁵	<i>Predictive value of interferon-γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis</i>	Revisão sistemática da literatura

Kim et al. 2011 ¹¹	<i>A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of a T-Cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients</i>	Coorte prospectivo observacional
Santin et al. 2011 ¹⁴	<i>Detection of latent tuberculosis by the tuberculin skin test and a whole-blood interferon-γ release assay, and the development of the active tuberculosis in HIV-seropositive persons</i>	Coorte prospectivo observacional
Lee et al. 2009 ⁹	<i>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</i>	Coorte prospectivo observacional

Tabela 4. Estudos incluídos com os principais resultados

Autor/ano	População estudada	N. amostral	Principais resultados
Auguste et al. 2017⁷	Crianças, imunocomprometidos e pessoas oriundas recentemente com alta incidência de tuberculose	Não se aplica	<p><i>Incidência de TB após testagem para LBTI</i></p> <p>Crianças (tempo médio do seguimento dos estudos variou de 1 a 4 anos):</p> <p>QTF-GIT(+) = 56 casos (1,86%) vs. QTF-GIT(-) = 25 casos (0,4%)</p> <p>CIR* global bruto para QTF-GIT: 1,86/0,46 = 4,01; 95% IC: 2,51-6,40</p> <p>PPD ≥5 mm = 46 casos(1,56%) vs. PPD <5 mm (negativo)= 12 casos (0,49%)</p> <p>PPD ≥10 mm = 20 casos (2,81%) vs. PPD <10 mm (negativo) = 19 casos (0,78%)</p> <p>(CIR global bruto para PPD 10 mm: 2,81/0,78 = 3,60; IC 95%: 1,93-6,71)</p>
Gao et al. 2017⁶	Indivíduos residentes em quatro localidades rurais na China diagnosticados com ILTB (QTF positivo ou PPD ≥10 mm) no estudo de base	N=7.505 (4.455 QTF+; 6.404 PPD ≥10 mm; 3.354 QTF+ e PPD ≥10 mm)	<p><i>Incidência de TB após testagem para ILTB (coorte acompanhada por 2 anos)</i></p> <p>Global: 84 casos (15 confirmações microbiológicas; 69 clínicas + terapia anti-TB)</p> <p>QTF-GIT(+) = 75/8.859,0 py, incidência de 0,87/100 py (IC 95%: 0,68-1,07)</p> <p>PPD(+)/QTF(+) = incidência de 1,03/100 py (IC 95%: 0,60-1,48)</p> <p>PPD(+)/QTF(-) = incidência de 0,16/100 py (IC 95%: 0,05-0,26)</p>
Campbell et al. 2016¹⁰	Pacientes com doença renal em estágio final em hemodiálise	Não se aplica	<p><i>Incidência de TB após testagem para ILTB</i></p> <p>PPD (5 estudos)</p> <p>Em PPD(+) 19 casos em 540,6 py; em PPD(-) 26 casos em 1044,6 py</p> <p>Taxa estimada de reativação provável de TB: 35.15 casos/1000 py em dialíticos PPD(+) e 24,89 casos/1000 py em PPD(-)</p> <p>IRR para desenvolvimento de TB (positivos vs. negativos) = 2,59 (IC 95%: 1,20-5,57)(I² = 26,4%; p>0,01)</p> <p>IGRAs (5 estudos): 2 casos de TB ativa em apenas um dos estudos (n=32), impossibilitando o agrupamento da taxa de incidência. Um caso apresentou T-SPOT®.TB(-) e QFT-GIT(+) e outro T-SPOT®.TB(-) e QFT-GIT(+)</p>

			indeterminado, em 1,88 ano de acompanhamento
			Estimativa de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para desenvolvimento de TB (4 estudos analisando PPD, com ponto de corte positividade 10 mm)
			Sensibilidade de 43,01% (IC 95%: 28,57-58,74), especificidade de 73,88 (IC 95%: 51,23-88,39), VPP de 11,93% (variação de 4,60 a 29,39), VPN de 94,03% (variação de 89,71 a 96,30), considerando que a taxa de incidência bruta (7,6%) se aproxima da prevalência
Incidência de TB após testagem para ILTB			
Sester et al. 2014 ⁸	Pacientes imunocomprometidos acompanhados em 17 centros de saúde europeus (11 países), com idade ≥18 anos, que fossem portadores de infecção pelo HIV ou insuficiência renal crônica ou artrite reumatoide ou transplantados (órgãos sólidos ou células-tronco)	N=1.748	Global: 11 casos em um tempo médio de seguimento de 1,8 anos (IQR: 0,2-3,0), sendo que 10 eram do grupo HIV+ e um receptor de transplante de órgão sólido. Nenhum recebeu quimioprofilaxia após testagem para ILTB e 2 foram positivos para os 3 testes.
		(1.537 imunocomprometidos, 211 imunocompetentes)	Incidências comparada por teste (2 anos de seguimento)
		- HIV: n=768	PPD(+): 3,26/100 py; ELISPOT(+): 1,80/100 py; ELISA(+): 1,37/100 py. Resultados similares foram obtidos após 1 e 5 anos de acompanhamento.
		- Insuficiência renal crônica: n=270	Incidência relacionada à quimioprofilaxia com isoniazida vs. testes estudados
		- Artrite reumatoide: n=199	Incidência entre os pacientes que receberam profilaxia: zero
		- Transplantados: n=300	Incidência entre os pacientes que não receberam profilaxia e com teste negativo: 0,15/100; 0,11/100 e 1,17/100 py após 2 anos de seguimento para PPD, ELISA e ELISPOT, respectivamente.
			Resultados semelhantes foram observados após 1 e 5 anos de seguimento.
Sherkat et al. 2014 ²⁶	Pacientes adultos candidatos a transplante renal atendidos nos hospitais de ensino da Universidade de Ciências Médicas de Isfahan (Irã) de março de 2010 a fevereiro de	N=44 (pacientes adultos candidatos à transplante renal)	Identificação de ILTB
			PPD(+): 8 (18,2%); T-SPOT®.TB(+): 6 (13,6%)
			Concordância entre os testes

Moon et al. 2013 ³³	2011		<p>Entre PPD e T-SPOT®.TB (k=0,49; IC 95%:0,145-0,839). Porém, entre T-SPOT®-TB e PPD: 86%</p> <p>Incidência de TB após testagem para ILTB</p> <p>Apenas dos 10 pacientes que receberam quimioprofilaxia com isoniazida desenvolveu TB ativa. Este apresentou positividade para ambos os testes na linha de base.</p> <p>Dos 10 (22,7%) dos pacientes que receberam isoniazida, 4 eram positivos para ambos os testes, 4 tinham PPD(+)/T-SPOT®.TB(-) e 2 PPD(-)/T-SPOT®.TB(+)</p> <p><i>Identificação de LBTI</i></p> <p>Identificação de LBTI (n=244): 39 (15%) PPD ≥5 mm; 25 (10%) PPD ≥10 mm; 40 (16%) QFT-GIT(+); 34 (14%) QFT-GIT (indeterminado)</p> <p><i>Concordância entre os testes</i></p> <p>Global: Entre PPD ≥5 mm e QFT-GIT (excluindo os indeterminados): 74% (k=0,08; IC 95%: 0,06-0,24)</p> <p>Global: entre PPD ≥10 mm e QFT-GIT (excluindo os indeterminados): 79% (k=0,15; IC 95%:0,004-0,31)</p> <p>Incidência de TB após testagem para LBTI</p> <p>Taxa de incidência global: 0,81/100 py (IC 95%: 0,09-2,93); 2 pacientes</p> <p>Taxa de incidência em pacientes QFT-GIT(+): 2,80/100 py(IC 95%:0,05-15,81)</p> <p>Taxa de incidência em pacientes PPD positivos (≥5 mm): 0/100 py (IC 95%: 0-8,00)</p> <p>Diferença na taxa de incidência entre QFT-GUT(+) e PPD positivo (≥5 mm): 2,80 (IC 95%: 2,39-8,00; p=0,29)</p>
	Pacientes adultos admitidos para transplantes halogênico ou autólogo de células-tronco hematopoiéticas (HCT) no hospital Asan Medical Center (Seul, Coreia do Sul), entre abril de 2009 e julho de 2011	N=244 (41% HCT autólogo; 59% HCT halogênico)	
Rangaka et al., 2012 ¹⁵	Adultos ou crianças, com ou sem HIV, sem TB ativa ao ingressar no estudo, testados com IGRAs e/ou PPD e acompanhados para avaliação de desenvolvimento de TB ativa	Não se aplica	<p><i>Incidência de TB após testagem para ILTB</i></p> <p>IGRAs(+): 4-48 casos/1000 py; IGRAs(-): 2-24 casos/1000 py (período médio de seguimento de 4 anos; IQR 2-6)</p> <p>A taxa de risco de incidência (RR) agrupada para os resultados positivos de IGRAs foi de 3,54 (IC 95%: 2,23-5,60), mas a heterogeneidade foi elevada</p>

Santin et al. 2011 ¹⁴	Pacientes HIV+, com idade ≥18 anos e atendidos pela primeira vez no ambulatório de HIV do Hospital Universitário Bellvitge (Barcelona, Espanha) entre março de 2007 e novembro de 2009	N=270 (135 HIV+; 135 controles)	<i>Acurácia dos testes estudados</i>
			ELISPOT (desenvolvimento de TB ativa): sensibilidade: 72% (IC 95%: 58-82); especificidade: 50% (IC 95%: 41-58)
			PPD (desenvolvimento de TB ativa): sensibilidade: 72% (IC 95%: 58-83); especificidade: 41% (IC 95%: 30-54)
			Taxas de falso-positivo: ELISPOT: 50% (IC 95%:42-59); PPD: 59% (IC 95%:46-70).As taxas de falso-negativo foram semelhantes.
			ELISA: sensibilidade e especificidade variaram entre os dois estudos disponíveis para estimar esses parâmetros. Em um delas a sensibilidade foi de 79% (IC 95%: 61-91) e a especificidade de 34% (IC 95%: 32-36). No outro a sensibilidade foi de 43 (IC 95%:18-72) e a especificidade foi de 59% (IC 95%: 55-62)
			<i>Identificação de LBTI</i>
			PPD(+): Grupo HIV+ 6,7% (IC 95%: 3,6-12,2); grupo controle 34,8% (IC 95%: 27,3-43,2)
			QFT-GIT(+): grupo HIV+ 9,6% (IC 95%: 5,7-15,8; p=0,3); grupo controle 21,5% (IC 95%: 15,4-29,2; p=0,02)
			<i>Concordância entre os testes</i>
			14,9% dos indivíduos com resultado válido de QFT-GIT apresentaram discordância entre os testes
			No grupo controle, PPD(+)/QFT-GIT(-) representaram 78,1% das discordâncias
			No grupo HIV+, PPD(-)/QFT-GIT(+) representaram 75% das discordâncias
			Incidências de TB após testagem para LBTI (Média de seguimento grupo HIV+ foi de 600 dias [IQR 165-810])
			Nenhum paciente do grupo HIV+ evoluiu para TB
			A incidência de toda a coorte foi de 0,26 casos/100 py (IC 95%: 0,0-2,44) e de 0,31 casos/100 py (IC 95%: 0,0-2,86) para pacientes com QFT-GIT negativo ou indeterminado
Lee et al. 2009 ⁹	Pacientes com ESRD em hemodiálise (casos) e indivíduos saudáveis	N=64 (32 casos e 32 controles)	<i>Identificação de LBTI</i>

(controles) testados para LBTI com IGRAs e PPD que foram acompanhados para avaliação de progressão para TB ativa por um período de 2 anos

PPD(+): grupo caso 62,5% (IC 95%: 43,7-89,9); grupo controle 46,9% (IC 95%: 29,1-65,3); p=0,45

QFT-G(+): grupo caso 40,0% (IC 95%: 22,7-59,4); grupo controle 12,5% (IC 95%: 3,5-29,0), 0=0,01

Resultados indeterminados: grupo caso 6,3% (IC 95%: 0,8-20,8), mas nenhum no grupo controle

ELISPOT(+): 46,9% (IC 95%: 29,1-65,3) no grupo casos. ELISPOT não foi realizado no grupo controle

Incidência de TB após testagem para LBTI

(tempo médio de seguimento de 22 meses e 120,39 py)

Taxa global de incidência: 1,66/100 py (IC 95%: 0,42-6,64)

Taxa global de incidência somente grupo casos: 3,53/100 py; grupo participantes com QFT-G+) 3,40/100 py; grupo com QFT-G indeterminado 30,16/100 py. Porém essa diferença não apresentou significância estatística.

A sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo de QFT-G para TB ativa foram 100%, 62,1%, 8,3% e 100%, respectivamente

INH: isoniazida; FCR: fatores clínicos de risco; TB: *Mycobacterium tuberculosis*; ILTB: infecção latente por *micobactéria tuberculosis*; PDD: teste tuberculínico; IGRA: teste de liberação de interferon-gama; QTF-G: QuantiFERON®-TB Gold; QTF-GIT: QuantiFERON®-TB Gold in-tube test; QTF-TB: QuantiFERON®-TB in-tube; CIR: razão de incidência acumulada; IC: intervalo de confiança; BCG: bacilos calmette-guerin; HCT: transplante de células=tronco hematopoieticas; py: pessoas-ano (*person-years*); ESRD: doença renal terminal (*end-stage renal disease*); IRR: razão de taxa de incidência; IQR: intervalo interquartil

5.4.1. Estudos prospectivos observacionais

Sherkat *et al.*, 2014²⁶

Objetivos

Comparar os resultados do PDD e IGRA na detecção de ILTB em pacientes candidatos a transplante renal e acompanhar o desenvolvimento de TB ativa, após o transplante, nos pacientes que apresentarem PDD e/ou IGRA positivos e que tenham utilizado quimioprofilaxia para TB.

Métodos

Estudo de coorte prospectivo observacional realizado nos hospitais de ensino da Universidade de Ciências Médicas de Isfahan (Irã), no período de março de 2010 a fevereiro de 2011. Os pacientes adultos candidatos a transplante renal (n=44) foram submetidos aos testes IGRA e PDD antes da cirurgia, sendo que as amostras de sangue para realização do T-IGRA foram coletadas antes do PDD. Os participantes foram avaliados para afastar TB pulmonar e extrapulmonar ativa. Todos os indivíduos com PDD e/ou IGRA positivos receberam profilaxia com isoniazida (INH) por nove meses. Após o transplante, os pacientes foram acompanhados para o desenvolvimento de TB durante o período de um ano. Aqueles que apresentaram sinais e sintomas indicativos da doença foram avaliados por especialistas para TB pulmonar e extrapulmonar, com base nos sintomas citados.

Resultados

Identificação de ILTB

No geral, oito (18,2%) dos 44 pacientes apresentaram PDD positivo, enquanto seis (13,6%) tiveram IGRA positivo. A concordância entre PDD e IGRA foi moderada ($\kappa = 0,49$; IC 95%: 0,145-0,839). Porém, a concordância entre IGRA e PDD foi de 86% (Tabela 5).

Tabela 5. Concordância entre os resultados de PPD e T-SPOT®.TB

IGRA	PDD		Coeficiente κ
	Positivo	Negativo	
Positivo	4	2	0,49
Negativo	4	34	

PDD: teste tuberculínico; TB: tuberculose

Fonte: Sherkat *et al.*, 2014²⁶

Dentre os participantes com história de vacinação por BCG, 25% (2) e 33% (2) tiveram PDD positivo e IGRA positivo, respectivamente. Entretanto, essa correlação não apresentou significância estatística ($p=1,000$ e $p=0,658$ para PDD e T-SPOT®.TB, respectivamente). O tamanho da enduração do PDD foi significativamente associado a uma positividade do IGRA ($p<0,001$).

Resultados dos testes e desenvolvimento de TB

Dez pacientes (22,7%) tiveram indicação de iniciar profilaxia com INH, pois apresentaram PDD e/ou IGRA positivo. Desses, quatro eram positivos para ambos os testes, quatro tinham PDD positivo/IGRA negativo e dois tinham PPD negativo/IGRA positivo. Um paciente foi diagnosticado como TB ativa após a quimioprofilaxia. Esse paciente teve resultados positivos em ambos os testes. Além disso, um paciente com PDD positivo foi perdido no seguimento após o transplante, por óbito devido à rejeição do enxerto.

Comentários

O presente estudo mostra que PPD e IGRA são comparáveis em candidatos a transplante renal. Com relação à progressão para TB ativa, no entanto, é necessário notar que todos os pacientes que apresentavam ao menos um dos dois testes positivo receberam quimioprofilaxia secundária. Dessa forma, não é possível correlacionar resultado positivo de cada um dos testes com a probabilidade de desenvolvimento de TB ativa. Além disso, o número amostral avaliado é bastante reduzido e os pacientes foram acompanhados por apenas um ano.

Santin *et al.*, 2011¹⁴

Objetivos

Avaliar o desempenho do IGRA comparado ao do PPD no diagnóstico de ILTB e no desenvolvimento de TB ativa em uma coorte de pacientes HIV positivo triados com ambos os testes.

Métodos

Estudo de coorte prospectivo observacional realizado no Hospital Universitário Bellvitge (Barcelona, Espanha). Foram incluídos 135 pacientes HIV positivo, com idade ≥ 18 anos e atendidos pela primeira vez no ambulatório de HIV do hospital entre março de 2007 e

novembro de 2009. Pacientes com AIDS, episódio atual de TB ativa ou em tratamento para ILTB foram excluídos. Um grupo controle (n=135) foi composto por um indivíduo saudável para cada caso, pareados por idade, sexo e local de nascimento (Espanha *versus* exterior), tendo sido selecionados através de um banco de dados com resultados simultâneos negativos de PPD e IGRA. Os controles não possuíam fatores de risco conhecidos para infecção por HIV, TB ativa atual ou tratamento para ILTB. Todos os 270 participantes foram submetidos a PPD e IGRA. Pacientes HIV positivo nos quais o PPD ou IGRA foram positivos receberam quimioprevenção. A coorte foi acompanhada até 31 de dezembro de 2009.

Resultados

Identificação de ILTB

A prevalência de ILTB foi de 6,7% (IC 95%: 3,6-12,2) e de 9,6% (IC 95%: 5,7-15,8; $p=0,3$) no grupo HIV, utilizando-se PPD e IGRA, respectivamente. No grupo controle, a prevalência de ILTB pelo PPD foi de 34,8% (IC 95%: 27,3-43,2) contra 21,5% (IC 95%: 15,4-29,2; $p=0,02$) pelo IGRA.

Concordância entre os testes estudados

Quarenta dos 268 (14,9%) indivíduos com um resultado de IGRA válido apresentaram discordância entre os dois testes. Já no grupo controle os resultados PPD positivo/IGRA negativo representaram 78,1% das discordâncias, e no grupo HIV 75% das discordâncias entre os testes se verificou devido aos resultados PPD negativo/IGRA positivo (Tabela 6).

Tabela 6. Resultados concordantes e discordantes entre os testes por grupos

	Grupo HIV (n=133)	Grupo controle (n=135)
Resultados concordantes, n (%)		
PPD(-)/IGRA(-)	118 (88,7)	81 (60)
PPD(+)/IGRA(+)	7 (5,3)	22 (16,3)
Resultados discordantes, n (%)		
PPD(+)/IGRA(-)	2 (1,5)	25 (18,5)
PPD(-)/IGRA(+)	6 (4,5)	7 (5,2)

Fonte: Santin *et al.*, 2011¹⁴

Preditores de Resultados Positivos de PPD e QFT-GIT

Foi observada uma **associação negativa entre HIV com um PPD positivo/IGRA negativo** (OR=0,07; IC 95%: 0,02-0,31; $p<0,0001$). Já a **vacinação por BCG foi preditiva para um PPD positivo/QFT-GIT negativo no grupo controle** (OR=4,3; IC 95%: 1,6-11,3). O mesmo, porém, não se observou no grupo HIV (OR=1,5; IC 95%: 0,09-25,9). Um total de 15 (11,1%) pacientes do grupo HIV tiveram ao menos um dos testes positivo, tendo sido orientados a iniciar a quimioprofilaxia com INH.

Resultados dos testes e desenvolvimento de TB

Dos 135 pacientes HIV positivos, 17 (12,6%) tiveram o seguimento perdido e 15 (11,1%) tiveram resultado positivo em pelo menos um dos testes, tendo sido orientados a iniciar quimioprofilaxia com INH. A média de seguimento dos pacientes HIV positivo foi de 600 dias (IQR 165-810), o que representou 190,4 pessoas-ano (*persons-year* – py). Nenhum paciente do grupo HIV evoluiu para TB: 0,26 casos/100 py (IC 95%: 0,0-2,44) para toda a coorte e 0,31 casos/100 py (IC 95%: 0,0-2,86) para pacientes com IGRA negativo ou indeterminado (Tabela 7).

Tabela 7. Preditores de resultados positivos dos testes PPD e QFT-GIT

Variável	N (%)	Análise não ajustada		Análise ajustada	
		positivo			
		OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
PPD					
Homens	44 (21,0)	1,06 (0,52-2,17)	0,87		
Idade ≥ 34 anos	35 (24,3)	1,61 (0,88-2,94)	0,12	1,77 (0,89-3,52)	0,1
Infecção por HIV	9 (6,7)	0,13 (0,06-0,29)	<0,0001	0,11 (0,05-0,24)	<0,0001
Vacina BCG	35 (35,4)	3,58 (1,94-6,60)	<0,0001	2,1 (0,96-4,63)	0,06
Fatores de risco para tuberculose	39 (27,7)	2,52 (1,34-4,73)	0,004	2,69 (1,17-6,19)	0,02
IGRA					
Homens	33 (15,9)	1,06 (0,48-3,35)	0,89		
Idade ≥ 34 anos	27 (18,8)	1,71 (0,86-3,31)	0,12	1,65 (0,82-3,32)	0,2
Infecção por HIV	13 (9,6)	0,39 (0,19-0,79)	0,009	0,37 (0,18-0,77)	0,008

Vacina BCG	22 (22,2)	2,0 (1,03-3,88)	0,014	1,45 (0,64-3,24)	0,4
Fatores de risco para tuberculose	27 (19,3)	1,80 (0,91-3,56)	0,09	2,16 (1,07-4,38)	0,03

Fonte: Santin *et al.*, 2011¹⁴

Comentários

Segundo os autores, os resultados apontam para IGRA como sendo o teste mais adequado para pacientes com HIV positivo. A prevalência de ITBL em pacientes saudáveis foi menor quando testada por IGRA em relação ao PPD, sendo que um cenário oposto foi observado em pacientes com HIV positivo, assim, poder-se-ia concluir que casos nesse último grupo que apresentam IGRA(+) e PPD (-) são casos falso-negativos para PPD. É interessante notar que a vacina BCG foi preditiva de PPD positivo/IGRA negativo no grupo controle e não no grupo HIV.

Kim *et al.*, 2011¹¹

Objetivos

Avaliar se o IGRA é capaz de prever o desenvolvimento de TB ativa em receptores de transplante renal com PPD negativo.

Métodos

Estudo de coorte prospectivo observacional realizado em um hospital de Seul (Coreia do Sul), no período de junho de 2008 a dezembro de 2009, no qual todos os pacientes admitidos para realização de transplante renal foram acompanhados para avaliação de desenvolvimento de TB após o transplante renal, até dezembro de 2010. Os critérios de exclusão foram recusa do consentimento informado, presença de TB ativa, presença de doença de pele que impedisse a realização de PPD, idade <16 anos e presença de qualquer contraindicação para o transplante (por exemplo, malignidade). Isoniazida foi administrada imediatamente após o transplante nos pacientes com PPD ≥10 mm antes do transplante; em contactantes de paciente com história de TB pulmonar no último ano; naqueles com radiografia de tórax anormal sem profilaxia prévia; em pacientes com história de TB não tratada ou inadequadamente tratada; e em recém-infectados (conversão recente de PPD).

Resultados

Inicialmente, 324 pacientes foram inscritos no estudo. Entretanto, em última análise, 12 foram excluídos. Dos 312 inseridos no estudo de coorte, 16 apresentaram fatores clínicos de risco para ILTB e receberam profilaxia com isoniazida. Além disso, 24 (8%) dos 312 pacientes tiveram um PPD positivo e também receberam quimioprofilaxia com isoniazida. Assim, 272 com PPD negativo e sem qualquer fator clínico de risco para ILTB foram incluídos na análise final da coorte (Figura 6).

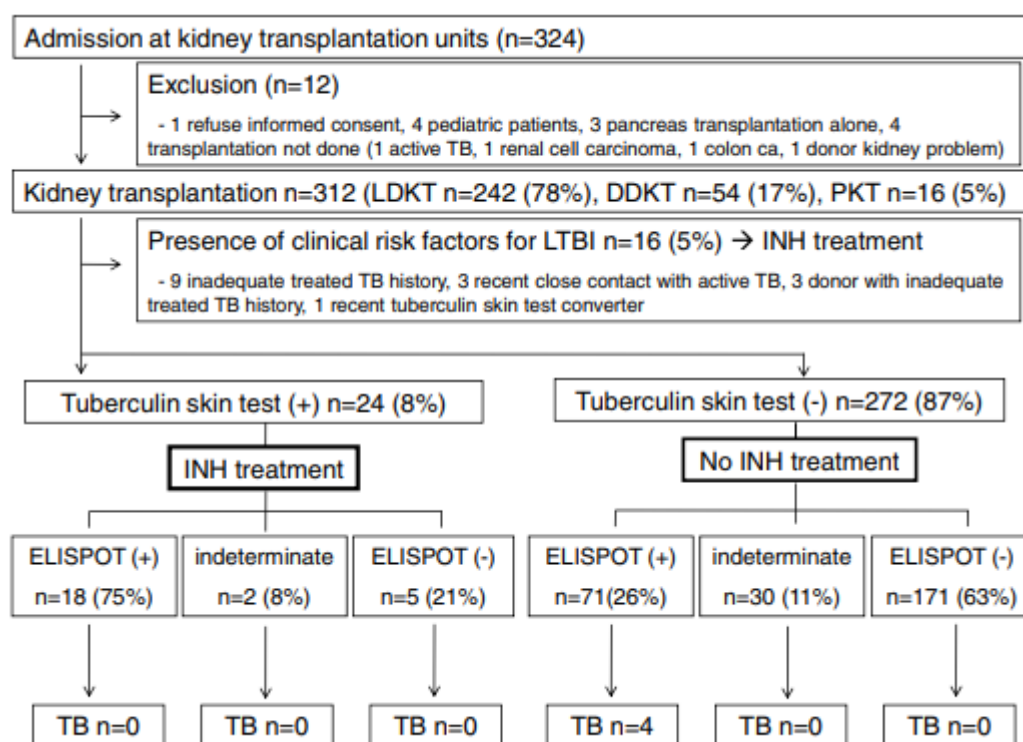


Figura 6. Fluxograma esquemático do estudo e observações sobre o desenvolvimento de TB após Transplante Renal (Kim et al., 2011¹¹)

Resultados dos testes e desenvolvimento de TB

Dos 71 indivíduos que apresentaram IGRA positivo, quatro (6%) desenvolveram TB após o transplante renal. Entretanto, nenhum dos 201 pacientes com IGRA negativo (n=171) ou indeterminado (n=30) evoluíram para TB pós-transplante (a diferença da taxa de incidência entre IGRA positivo e negativo/indeterminado foi de 3,3/100 py; IC 95%: 1,4-5,1; p<0,001). A Tabela 8 detalha o desempenho dos testes PPD e ELISPOT para o desenvolvimento de TB em receptores de transplante renal.

Um total de 256 (82%) participantes tinham história de vacinação por BCG ou cicatriz vacinal. Entretanto, um histórico de vacinação para TB não foi associado com resultados positivos de PPD ($p=0,95$) ou de IGRA positivo ($p=0,36$). Todos os pacientes que desenvolveram TB após o transplante tinham história de vacinação por BCG ou cicatriz vacinal. Porém, nenhum dos 56 pacientes sem história de vacinação por BCG desenvolveu TB ($p>0,99$) (Tabela 8).

Tabela 8. Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e negativo do PPD e ELISPOT para o desenvolvimento de TB em receptores de transplante renal

Variável	N. de pacientes	N. de casos de TB	Sensitividade	Especificidade	Acurácia	VPP	VPN
PPD ≥ 10 mm ou fatores de risco clínico para ILTB com tratamento INH	40	0	0 [0/4] (0-60)	87 [268/308] (82-91)	86 [268/312] (82-89)	0 [0/40] (0-9)	99 [268/272] (96-100)
PPD >5 mm com tratamento INH se PPD ≥ 10 mm	50	1	25 [1/4] (0-80)	84 [259/308] ¹ (79-88)	83 [260/312] (79-87)	2 [1/50] (0-11)	99 [259/262] (97-100)
PPD ≥ 10 mm com tratamento INH	24	0	0 [0/4] (0-60)	92 [284/308] ² (89-95)	91 [284/312] (87-94)	0 [1/24] (0-14)	99 [284/288] (96-100)
PPD ≥ 15 mm com tratamento INH	8	0	0 [0/4] (0-60)	97 [300/308] ³ (95/99)	96 [300/312] (93-98)	0 [0/8] (0-37)	99 [300/304] (97-100)
IGRA positivo	71	4	100 [4/4] (40-100)	78 [241/308] ¹²³ (73-83)	79 [245/312] (74-83)	6 [4-71] (2-14)	100 [241/241] (98-100)

PPD: teste tuberculínico; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo
Os dados são porcentagens (%) (IC 95%), a não ser que indicado de outra forma.

¹ $p=0,06$ entre dois grupos

² $p<0,001$ entre dois grupos

³p<0,001 entre dois grupos

Fonte: Kim *et al.*, 2011¹¹

Comentários

Segundo os autores, o teste IGRA apresenta maior sensibilidade para detectar pacientes com maior probabilidade de desenvolver TB ativa. Assim, os resultados mostram que o resultado positivo para IGRA tem a capacidade de prever o desenvolvimento de TB ativa em candidatos a transplante renal que não apresentam fatores de risco para ILTB ou em quem a ILTB não pode ser detectada por PPD.

Moon *et al.*, 2013³³

Objetivos

Comparar os testes IGRA e PPD no diagnóstico de ILTB, antes do procedimento, em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (HCT) e acompanhar os pacientes para avaliação de desenvolvimento de TB após o transplante.

Métodos

Estudo de coorte prospectivo observacional envolvendo pacientes admitidos para transplante halogênico ou autólogo de HCT no Hospital *Asan Medical Center* (Seoul, Coreia do Sul) entre abril de 2009 e julho de 2011 e que foram acompanhados para o desenvolvimento de TB pós HCT até dezembro de 2011. Os pacientes foram rastreados, previamente ao HCT, para ILTB. Todos os pacientes foram testados com o IGRA, sendo que o sangue foi colhido antes da realização do PPD a fim de evitar um possível efeito deste no resultado. Os técnicos que executaram o IGRA não tinham conhecimento do resultado do PPD (estudo “cegado”). O critério para um PPD positivo foi uma enduração ≥ 5 mm 48 a 72 horas após a inoculação intradérmica.

Resultados

Um total de 244 pacientes (41% HCT autólogo; 59% HCT halogênico) foram incluídos no estudo, sendo que todos realizaram PPD e IGRA. Duzentos e um (82%) participantes tinham história de vacinação por BCG ou cicatriz vacinal. A média de seguimento foi de 0,8 anos (IQR 0,1-2,6), 246,2 py. **Nenhum dos pacientes foi tratado para ILTB.** Durante o acompanhamento dos pacientes, 52 morreram e dois tiveram o seguimento perdido.

Identificação de ILTB

Trinta e nove (15%) dos 244 pacientes tiveram um PPD com tamanho de enduração ≥ 5 mm e 25 (10%) de ≥ 10 mm. Em relação ao IGRA, 40 (16%) apresentaram resultado positivo e 34 (14%), indeterminado. Não foi encontrada a significância estatística na frequência de resultados positivos entre PPD (enduração ≥ 5 mm; 15% [39/244]) e IGRA (16% [40/244]; $p > 0,99$). Entretanto, a frequência de resultados positivos no teste QFT-GIT foi discretamente superior à dos pacientes com um PPD com endurações ≥ 10 mm (10% [25/244]; $p = 0,44$).

Concordância entre os testes estudados

A concordância global entre os resultados de PPD (tamanho da enduração ≥ 5 mm) e IGRA (excluindo resultados indeterminados) foi de 74% ($\kappa = 0,08$; IC 95%: 0,06-0,24). Já a concordância global entre um PPD ≥ 10 mm e QFT-GIT (excluindo resultados indeterminados) foi de 79% ($\kappa = 0,15$; IC 95%: 0,004-0,31).

Resultados dos testes e desenvolvimento de TB

Dois pacientes desenvolveram TB após HCT (taxa de incidência de 0,81/100 py; IC 95%: 0,09-2,93) e possuíam história prévia de TB. Um deles tinha um IGRA positivo prévio ao HCT e o outro um IGRA negativo. Ambos os pacientes possuíam um resultado de PPD negativo pré-transplante. A incidência de TB em pacientes com QFT-GIT positivo foi de 2,80/100 py (IC 95%: 0,07-15,81), enquanto que naqueles com um PPD positivo (tamanho de enduração ≥ 5 mm) a incidência foi de 0/100 py (IC 95%: 0-8,00). Essa diferença não foi estatisticamente significativa (diferença na taxa de incidência = 2,80; IC 95%: 2,39-8,00; $p = 0,29$) (Tabela 9).

Comentários

Houve uma tendência de maior taxa de desenvolvimento de TB ativa em pacientes com resultado IGRA positivo em relação a PPD positivo. No entanto, uma das limitações do estudo foi o curto período de acompanhamento dos pacientes, além do fato de que o tamanho amostral não teve poder estatístico adequado, o que pode ter resultado na pequena incidência de casos de TB ativa.

Tabela 9. Concordância entre teste tuberculínico (PDD) e IGRA, excluindo pacientes com resultados de IGRA indeterminados

	PPD ≥5 mm			PPD ≥10 mm		
IGRA	Positivo	Negativo	Total	Positivo	Negativo	Total
Todos os pacientes (n=210)¹						
Positivo	9 (4)	31 (15)	40 (19)	8 (4)	32 (15)	40 (19)
Negativo	24 (12)	146 (69)	170 (81)	13 (6)	157 (75)	170 (81)
Total	33 (16)	177 (84)	210 (100)	21 (10)	189 (90)	210 (100)
Concordância	74%			79%		
Coeficiente κ	0,08			0,15		
Teste McNemar	0,34			1,004		
Todos os pacientes inscritos (n=244), considerando pacientes com QFT-GIT indeterminado como resultado negativo						
Positivo	9	31	40	8	32	40
Negativo	30	174	204	17	187	204
Total	39	205	244	25	219	244
Concordância	75%			80%		
Coeficiente κ	0,07			0,13		
Teste McNemar	0,89			0,03		
Pacientes sem cicatriz de BCG ou histórico de vacinação de BCG (n=34)²						
Positivo	0	8 (23)	8 (23)	0	8 (23)	8 (23)
Negativo	2 (6)	24 (70)	26 (76)	1 (3)	25 (73)	26 (74)
Total	2 (6)	32 (94)	34 (100)	1 (3)	33 (97)	34 (100)
Concordância	71%			73%		
Coeficiente κ	-0,10			-0,05		
Teste McNemar	0,05			0,01		
Pacientes excluindo aqueles com mieloma múltiplo (n=186)³						
Positivo	9 (5)	26 (14)	35 (19)	8 (4)	27 (15)	35 (19)
Negativo	22 (12)	129 (69)	151 (81)	12 (6)	139 (75)	151 (81)
Total	31 (17)	155 (83)	186 (100)	20 (11)	166 (89)	186 (100)
Concordância	74%			79%		
Coeficiente κ	0,11			0,17		
Teste McNemar	0,56			0,01		
Pacientes com QFT-GIT indeterminado (n=34)						
Indeterminado	6 (18)	28 (82)	34 (100)	4 (12)	30 (88)	34 (100)

Os dados são apresentados como números de pacientes (%) ao menos que seja indicado de outra forma.

¹Os 34 pacientes (14%) com QFT-GIT indeterminado foram excluídos desta análise

²Dos 43 pacientes, 9 (21%) com QFT-GIT indeterminado foram excluídos desta análise

³Dos 206 pacientes, 20 (10%) com QFT-GIT indeterminado foram excluídos desta análise

Fonte: (Moon *et al.*, 2013)³³

Lee *et al.*, 2014²²

Objetivos

Testar a hipótese de que receptores de transplante halogênico de células-tronco hematopoiéticas com teste IGRA positivo desenvolvem TB ativa com mais frequência do que aqueles com IGRA negativo ou indeterminado

Métodos

Estudo de coorte prospectivo observacional envolvendo pacientes admitidos para transplante halogênico de células-tronco hematopoiéticas (HCT) no Hospital *Asan Medical Center* (Seoul, Coreia do Sul) entre janeiro de 2010 a dezembro de 2012. A coorte resultante foi observada até junho de 2013, tendo como objetivo avaliar o desenvolvimento de TB após o HCT. Os pacientes foram avaliados para fatores de risco clínicos para ILTB. Raio X de tórax foi realizado para descartar TB ativa e avaliar lesões sugestivas de TB pretérita. Dos 391 pacientes envolvidos no estudo, 126 também realizaram o PPD. Profilaxia com INH foi realizada por um período de nove meses após o HCT em pacientes com fatores de risco clínicos para ILTB. No entanto, a decisão de iniciar a profilaxia não foi rastreada pelos testes IGRA ou PPD. Pacientes contatos próximos de indivíduos com TB ativa, história de TB não tratada ou inadequadamente tratada, bem como indivíduos que apresentavam evidência radiográfica de TB antiga foram excluídos do estudo. Outros critérios de exclusão foram: recusa em assinar o consentimento informado, presença de TB ativa, presença de doença de pele que impossibilitou a realização de PPD (entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011) e idade <16 anos (Figura 7).

Resultados

Um total de 391 pacientes foram acompanhados por 581,7 py, com uma duração média de seguimento de 1,3 anos (IQR 0,6-2,3). **Nenhum dos participantes recebeu quimioprofilaxia com isoniazida**, seja antes ou após o HCT. Fora isso, nenhum deles possuía histórico de tratamento prévio para ILTB ou relataram exposição a TB após o transplante. Todos eram HIV negativos.

Quarenta e cinco (11,5%) pacientes apresentaram IGRA positivo, 315 (80,6%) IGRA negativo e 31 (7,9%) IGRA indeterminado.

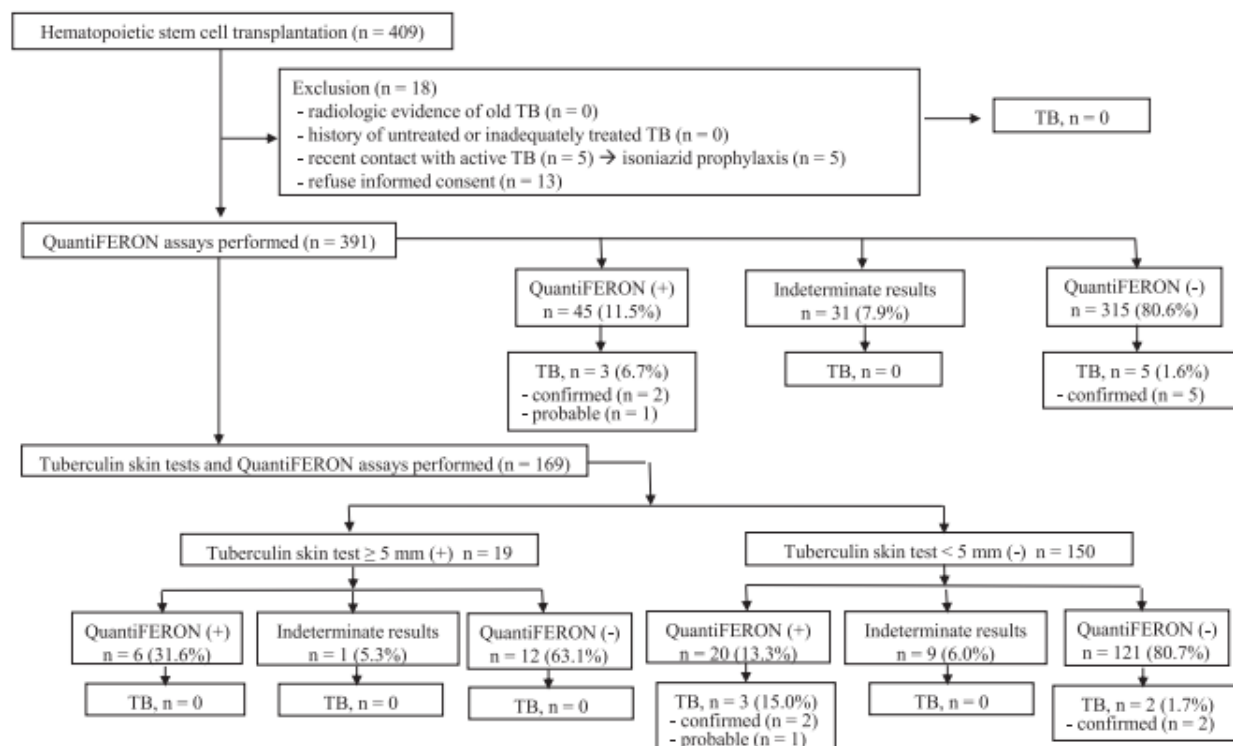


Figura 7. Fluxograma esquemático das características clínicas do estudo de coorte

Fonte: Lee *et al.*, 2014²²

Resultado de IGRA e desenvolvimento de TB

Três pacientes (6,7%) com IGRA positivo desenvolveram TB após o HCT (taxa de incidência de 3,7/100 py), enquanto que em pacientes com IGRA negativo ou indeterminado foi observada uma taxa de incidência de 1,0/100 py, o que corresponde a 1,6% dos pacientes. A diferença da taxa de incidência entre esses dois grupos foi de 2,7/100 py (IC 95%: 0,1-5,5; p=0,05).

Na análise de um subgrupo em que os pacientes com resultado de IGRA indeterminado foram excluídos, observou-se uma progressão para TB em três (6,7%) pacientes com QFT-TB positivo, perfazendo uma taxa de incidência de 3,7/100 py. Para esse mesmo cenário, porém considerando pacientes com IGRA negativo, ocorreram cinco (1,6%) casos de TB (taxa de incidência de 1,1/100 py). A diferença da taxa de incidência entre esses dois subgrupos foi de 2,6/100 py (IC 95%: 0,2-5,5; p=0,07).

Comparação dos resultados de QFT-TB com PPD e desenvolvimento de TB

No total, 169 pacientes realizaram ambos os testes (PPD e IGRA). Desses, 19 tiveram um PPD positivo com enduração de ≥ 5 mm, sendo que seis (31,6%) também obtiveram IGRA positivo, 12 (63,1%) IGRA negativo e um (5,3%) IGRA indeterminado. Nenhum deles desenvolveu TB após o HCT. Por outro lado, dos 150 participantes que tiveram um PPD negativo (enduração de < 5 mm), 20 (13,3%) eram IGRA positivo, 121 (80,7%) IGRA negativo e nove (6,0%) IGRA indeterminado (Tabela 10).

Tabela 10 Incidência de tuberculose ativa pelos testes PPD e IGRA em receptores de transplante de células tronco hematopoiéticas

Variável	Taxa de incidência de TB				
	N. de pacientes	N. de casos	N. de pessoas-ano	Taxa de TB por pessoas-ano	IC 95%
Total de pacientes (n=391)	391	8	581,73	1,38	0,59-2,71
QFT-TB positivo	45	3	81,09	3,70 ^{a,b}	0,76-10,81
QFT-TB negativo ou indeterminado	346	5	500,64	1,00 ^a	0,32-2,33
QFT-TB negativo	315	5	465,97	1,07 ^b	0,35-2,50
QFT-TB indeterminado	31	0	34,67	0	0-10,64
Pacientes que fizeram teste PPD e QFT-TB (n=169)	169	5	323,22	1,55	0,50-3,61
PPD					
PPD < 5 mm	150	5	279,35	1,79	0,58-4,18
PPD ≥ 5 mm	19	0	43,87	0	0-8,41
PPD ≥ 10 mm	12	0	24,71	0	0-14,93
QFT-TB					
QFT-TB positivo	26	3	55,22	5,43 ^{c,d}	1,12-15,88
QFT-TB negativo ou indeterminado	143	2	268,01	0,75 ^c	0,09-2,70
QFT-TB negativo	133	2	251,23	0,80 ^d	0,10-2,88
QFT-TB indeterminado	10	0	16,77	0	0-22,00

TB: tuberculose; LBTI: infecção latente da tuberculose; PPD: teste tuberculínico; QFT-TB: teste QuantiFERON®; IC: intervalo de confiança

^a p=0,05 entre os dois grupos; ^b p=0,07 entre os dois grupos; ^c p=0,01 entre os dois grupos; ^d p=0,01 entre os dois grupos

Fonte: Lee *et al.*, 2014²²

De 20 (13,3%) pacientes com IGRA positivo/PPD negativo, três (15%) desenvolveram TB (taxa de incidência de 7,3/100 py), sendo dois casos confirmados e um provável. Já entre os 130 pacientes com IGRA negativo ou indeterminado/PPD negativo, dois (1,7%) cursaram com TB confirmada (taxa de incidência de 0,8/100 py). A diferença da taxa de incidência entre esses dois grupos foi de 6,5/100 py (IC 95%: 0,02-0,1; p=0,004). Dos

pacientes incluídos no estudo e que não receberam profilaxia com isoniazida (INH), oito (2,0%) apresentaram TB após o transplante.

Comentários

O estudo mostra que pacientes submetidos a transplante de células tronco que apresentam resultado positivo para o teste IGRA têm maior risco de desenvolvimento de TB ativa em comparação a IGRA negativo. Os dados sugerem que IGRA é mais sensível e específico para prever TB ativa nesses pacientes em comparação ao PPD. Importante lembrar que nenhum dos pacientes que foi testado por ambos os métodos e apresentou PPD positivo desenvolveu TB ativa.

Gao et al., 2017⁶

Objetivos

Avaliar o desempenho do IGRA e do PPD na predição do desenvolvimento de TB ativa a partir de ILTB em populações rurais na China.

Métodos

Estudo de base populacional, multicêntrico, observacional e prospectivo, coordenado pelo Instituto de Biologia de Patógenos da Academia Chinesa de Ciências Médicas (Beijing, China) e pelo Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças (Beijing, China). Foram selecionadas quatro províncias chinesas com alta prevalência de TB. O estudo foi composto por duas fases que ocorreram ao longo de três anos (2013-2015). Na primeira fase (2013, descrita em outro estudo), o objetivo foi determinar a prevalência de tuberculose latente (ILTB) através de IGRA e PPD. Na segunda fase (2014-2015, descrita no presente estudo), os indivíduos que apresentaram diagnóstico de ILTB (IGRA positivo ou PPD ≥ 10 mm) na primeira etapa foram acompanhados para avaliação da progressão para TB ativa, por meio da descoberta ativa de casos. Os critérios de inclusão consistiram em residentes rurais registrados (cinco anos ou mais) nos quatro locais de estudo, com moradia registrada ou permissão de residência na vila, residência contínua no local do estudo por seis meses ou mais no ano anterior, disponibilidade para realizar os testes e investigações necessárias ao longo do estudo, fornecimento de termo de consentimento informado e diagnóstico de ILTB (IGRA positivo ou PPD ≥ 10 mm) no estudo de base. Foram excluídas pessoas com TB ativa na linha de base.

Resultados

Da coorte total formada por 7.505 participantes elegíveis para o estudo (testes de tuberculose PPD ou IGRA positivos), 3.050 foram incluídos na coorte PPD positivo/IGRA negativo, 1.101 na PPD negativo/IGRA positivo e 3.354 participantes foram incluídos na coorte PPD positivo/IGRA positivo. História de TB prévia estava presente em 412 (12%) participantes da coorte PPD positivo/IGRA positivo, em comparação com 79 (7%) da coorte PPD negativo/IGRA positivo e 129 (4%) na PPD positivo/IGRA negativo ($p < 0,0001$).

Resultados dos testes e desenvolvimento de TB

A coorte foi acompanhada por um período de dois anos e foram identificados 84 casos de TB ativa, sendo 15 confirmados microbiologicamente (cultura de escarro, esfregaço de escarro ou teste GeneXpert) e 69 diagnosticados clinicamente e confirmados por um tratamento anti-tuberculose subsequente.

Dentre os 4.455 participantes com IGRA positivo, ocorreram 75 casos de TB ativa em 8.597,0 py, com uma taxa de incidência de 0,87/100 py (IC 95%: 0,68-1,07). No grupo dos 6.404 pacientes com PPD positivo, houve 62 casos em 12.281,5 py e uma incidência de 0,50/100 py (IC 95%: 0,38-0,63). No grupo PPD negativo/IGRA positivo a taxa de incidência foi de 1,03/100 py (IC 95%: 0,60-1,48) e no grupo PPD positivo/IGRA negativo a incidência foi de 0,16/100 py (IC 95%: 0,05-0,26). Não foi observada relação significativa entre o risco de doença e o resultado quantitativo de QFT ou PPD na linha de base (Tabela 11).

Tabela 11. Incidência de tuberculose ativa na coorte positiva para ILTB durante um período de acompanhamento de 2 anos (Gao et al., 2017)

	QFT+ (n=4455)	PPD+ (n=6404)	p para diferença	PPD+/QFT- (n=3050)	PPD-/QFT+ (n=1101)	PPD+/QFT+ (n=3354)	P para diferença
Seguimento (pessoas-ano)	8597,0	12281,5	ND	5817,3	2132,8	6464,3	ND
Incidência (número de casos em 2 anos)	75	62	ND	9	22	53	ND
Incidência acumulada (IC 95%)	1,68% (1,31-2,06)	0,97% (0,73-1,21)	<0,0001	0,30% (0,10-0,49)	2,00% (1,17-2,82)	1,58% (1,16-2,00)	<0,0001
Taxa de incidência por 100 pessoas-ano (IC 95%)	0,87 (0,68-1,07)	0,50 (0,38-0,63)	<0,0001	0,16 (0,05-0,26)	1,03 (0,60-1,48)	0,82 (0,60-1,04)	<0,0001

PPD: teste tuberculínico; QFT: QuantiFERON®-TB Gold In-Tube; ND: não disponível

Comentários

Os resultados apresentados sugerem que populações específicas, como indivíduos com em alto risco de reativação de tuberculose podem se beneficiar com o uso de IGRA.

Lee et al., 2009⁹

Objetivos

Comparar o desempenho do QFT-G, T-SPOT.TB e PPD no diagnóstico de ILTB em pacientes com doença renal terminal (*end stage renal disease* - ESRD), comparar a prevalência de ILTB entre pacientes com ESRD e controles saudáveis e avaliar o valor preditivo de QFT-G, T-SPOT®.TB (ELISPOT) ou PPD positivo para a progressão de TB ativa durante um período de dois anos.

Métodos

Estudo de coorte prospectivo observacional envolvendo pacientes com doença ESRD em hemodiálise como casos e indivíduos saudáveis como controles pareados por idade na proporção 1:1. PPD, QFT-G e radiografias de tórax foram realizados em ambos os grupos no início do estudo. Porém, o ELISPOT foi realizado apenas no grupo ESRD. O PPD foi realizado duas vezes (em um momento inicial e outra, três semanas após o primeiro teste), a fim de reduzir a probabilidade de uma reação potencializada ser interpretada como uma infecção recente. Um PPD positivo foi definido como uma enduração de ≥ 10 mm para pacientes com ESRD e indivíduos saudáveis não vacinados com BCG e uma enduração de ≥ 15 mm para indivíduos saudáveis vacinados com BCG. As coletas de sangue para os testes QFT-G e T-SPOT®.TB foram realizadas antes da realização do PPD. Os indivíduos foram acompanhados por um período de dois anos para avaliação da progressão para TB ativa.

Resultados

Identificação de ILTB

Globalmente, o PPD foi positivo em 62,5% no grupo ESRD (IC 95%: 43,7-89,9) *versus* 46,9% no grupo controle (IC 95%: 29,1-65,3; $p=0,45$) e um QTF-G positivo foi mais prevalente no grupo ESRD (40,0%; IC 95%: 22,7-59,4) do que no controle (12,5%; IC 95%: 3,5-

29,0; p=0,01). Resultados indeterminados ocorreram em dois pacientes do grupo de renais crônicos (6,3%; IC 95%: 0,8-20,8), mas em nenhum do grupo controle. O teste ELISPOT foi positivo em 46,9% (IC 95%: 29,1-65,3) no grupo ESRD.

Concordância entre os testes estudados

A taxa de concordância entre PPD e QFT-G variou de 63,3% a 83,3% ($\kappa = 0,27-0,68$) para o grupo ESRD e de 25,0% a 71,9% ($\kappa = 0,04-0,16$) para o grupo controle. A concordância entre os resultados de QFT-G e ELISPOT foi moderada no grupo ESRD ($\kappa = 0,53$). Já a concordância entre PPD e QFT-G ou ELISPOT foi discreta.

O tipo de concordância de resultados mais frequente ocorreu entre um PPD positivo/QFT-G negativo, considerando um ponto de corte de PPD de 15 mm para indivíduos vacinados com BCG e de 10 mm para aqueles não vacinados.

O tipo de discordância de resultados mais frequente foi entre PPD positivo/QFT-G negativo. Observou-se um aumento na proporção de QFT-G positivo no grupo ESRD com o aumento da idade (OR=1,18; IC 95%: 0,53-2,64; p=0,68), porém esta correlação não foi estatisticamente significativa (Tabela 12).

Tabela 12. Resultados de PPD, QuantiFERON®-TB GOLD e ELISPOT em pacientes com doença renal terminal em hemodiálise e em controles saudáveis

	ESRD em HD (n=32)			Controle (n=32)			P
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	
PPD							
Resultado global ^a	20	62,5	43,7-78,9	15	46,9	29,1-65,3	0,21
Corte 10 mm	20	62,5	43,7-78,9	21	65,6	46,8-81,4	0,79
Corte 15/10 mm	18	56,3	37,7-73,6	15	46,9	29,1-65,3	0,45
Corte 18/10 mm	9	28,1	13,7-46,7	11	34,4	18,6-53,2	0,59
QuantiFERON®-TB Gold							
Positivo	12	37,5	21,1-56,3	4	12,5	3,5-29,0	0,01
Negativo	18	56,3	37,7-73,6	28	87,5	71,0-96,5	
Indeterminado	2	6,3	0,8-20,8	0	0	0,0-10,9	
QuantiFERON®-TB Gold, excluindo resultados indeterminados							

Positivo	12	40,0	22,7-59,4	4	12,5	3,5-29,0	0,01
Negativo	18	60,0	40,6-77,6	28	87,5	71,0-96,5	
ELISPOT							
Positivo	15	46,9	29,1-65,3				
Negativo	17	53,1	34,7-70,9				

PPD: teste tuberculínico

^a O corte de PPD é 10 mm para pacientes ESRD/HD e pacientes sem vacinação BCG não saudáveis, e de 15 mm para pacientes saudáveis com vacinação BCG

Fonte: Lee *et al.*, 2009⁹

Resultados dos testes e desenvolvimento de TB

O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de 1,88 anos por indivíduo (22 meses) e 120,39 py. Dois pacientes do grupo ESRD desenvolveram TB ativa, sendo que um deles apresentou QTF-G e PPD positivos (15,5 mm) na linha de base e o outro possuía um QTF-G indeterminado e um PPD negativo (0mm). Ambos tinham um ELISPOT negativo.

A taxa global (considerando toda a coorte) de desenvolvimento de TB ativa foi de 1,66/100 py (IC 95%: 0,42-6,64). Esta taxa foi maior no grupo ESRD isoladamente (3,53/100 py), no grupo de participantes com QTF-G positivo (3,40 por 100 py) e no grupo com resultado de QTF-G indeterminado (30,16/100 py). Porém, esta diferença não apresentou significância estatística.

A sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo de QTF-G para TB ativa foram 100%, 62,1%, 8,3% e 100%, respectivamente.

Comentários

Enquanto TB ativa ocorreu com uma taxa de 3,4/100 py em pacientes com IGRA positivo, não houve nenhum caso de TB ativa em pacientes cujo teste IGRA foi negativo. 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.

Sester *et al.*, 2014⁸

Objetivos

Comparar o desempenho do PPD e dos IGRAs em cinco grupos diferentes de pacientes imunocomprometidos e avaliar a capacidade desses testes em prever o risco de desenvolvimento de TB.

Métodos

O estudo envolveu pacientes imunocomprometidos de 17 centros de saúde europeus, com idade ≥ 18 anos, que fossem portadores de infecção pelo HIV ou insuficiência renal crônica (IRC) ou artrite reumatoide (AR) ou transplantados (órgãos sólidos ou células-tronco). Esses foram recrutados de 01 de junho de 2008 a 31 de maio de 2011. Além disso, foram incluídos pacientes adultos sem imunocomprometimento e com baixo risco de exposição à *M. Tuberculosis*. O estudo foi dividido em duas fases: primeira fase (transversal) e segunda fase (prospectiva). Todos os participantes foram testados para ILTB através de PPD, QFT-GIT (ELISA) e T-SPOT.TB (ELISPOT). Na fase prospectiva (após a realização dos testes iniciais para ILTB), os pacientes foram acompanhados para incidência de TB.

Resultados

Um total de 1.537 pacientes imunocomprometidos (768 HIV positivo; 270 IRC; 199 AR; 197 receptores de transplante de órgãos sólidos e 103 receptores de HCT) e 211 imunocompetentes foram avaliados em ambas as etapas do estudo.

Identificação de ILTB

Na fase transversal do estudo, a maioria dos participantes do grupo de imunocomprometidos (1.495 [97,3%] PPD; 1.532 [99,7%] ELISA; 1.503 [97,8%] ELISPOT), assim como do grupo controle (211 [100%] PPD; 208 [98,6%] ELISA; 209 [99,1%] ELISPOT) realizaram os três testes para identificação de ILTB.

Resultados dos testes e desenvolvimento de TB

Na etapa prospectiva do estudo, 95,3% (1.464) dos 1.537 foram avaliados para o desenvolvimento de TB, sendo que 18 pacientes foram excluídos devido a um seguimento menor do que 30 dias. Onze pacientes apresentaram TB ativa em um tempo médio de acompanhamento de 1,8 anos (IQR 0,2-3,0). Desses, 10 eram HIV positivo e um era receptor de transplante de órgão sólido. Não houve casos de TB ativa nos demais grupos de pacientes imunocomprometidos, nem nos controles. Todos os pacientes que cursaram com TB ativa tinham nascido em um país com uma prevalência média ou alta de TB e não receberam

quimioprofilaxia após os testes realizados na fase transversal do estudo. Seis dos 11 pacientes que cursaram com TB apresentaram um resultado negativo ou indeterminado para ILTB e dois tiveram resultados positivos em todos os três testes. Em geral, a incidência de TB ativa em pacientes HIV positivo com um teste positivo foi mais elevada quando comparada à incidência observada nos indivíduos que possuíam teste para TB negativo na linha de base.

No seguimento de dois anos após a testagem para ILTB na linha base, a incidência de TB foi maior em pacientes com um PPD positivo (3,26/100 py) quando comparada à apresentada por pacientes com ELISPOT positivo (1,80/100 py) e ELISA positivo (1,37/100 py). Resultados similares foram obtidos após um e cinco anos de acompanhamento.

Não houve casos de TB entre os pacientes que receberam quimioprofilaxia, porém entre os que não receberam, a incidência de TB foi baixa naqueles que tiveram um teste negativo (0,15/100; 0,11/100 e 0,17/100 py após dois anos de seguimento para PPD, ELISA e ELISPOT, respectivamente). Entretanto, houve uma incidência maior nos que tiveram um dos testes positivos (1,15/100; 0,71/100 e 0,88/100 py após dois anos de seguimento para PPD, ELISA e ELISPOT, respectivamente). Resultados semelhantes foram observados após um e cinco anos de seguimento (Tabela 13).

Tabela 13. Seguimento para tuberculose ativa dependendo do resultado do teste e quimioprofilaxia um, dois e cinco anos após testagem para ILTB

	Resultado	Profilaxia	n	py em risco	Casos de TB em 1 ano	Incidência	py em risco	Casos de TB em 2 anos	Incidência	py em risco	Casos de TB em 5 anos	Incidência
T S T	Negativo	Não	1133	1084,2	2	0,18 (0,05-0,74)	1951,5	3	0,15 (0,05-0,48)	3076,4	7	0,23 (0,11-0,48)
	Negativo	Sim	5	3,0	0	0	10,1	0	0	131,2	0	0
	Positivo	Não	149	44,5	3	2,08 (0,67-6,44)	261,5	3	1,15 (0,37-3,56)	82,4	4	1,05
	Positivo	Sim	47	46,7	0	0	82,8	0	0	105,0	0	(0,39-2,79)
E L I S A	Negativo	Não	1079	1036,6	2	0,19 (0,05-0,77)	864,4	2	0,11 (0,03-0,44)	95,2	5	0,17 (0,07-0,41)
	Negativo	Sim	8	6,6	0	0	7,8	0	0	5,1	0	0
	Positivo	Não	59	151,8	2	1,32 (0,33-5,27)	282,4	2	0,71 (0,18-2,83)	62,4	3	0,65 (0,21-2,01)
	Positivo	Sim	6	55,4	0	0	5,6	0	0	0,5	0	0
E L I S P O T	Negativo	Não	024	976,2	2	0,20 (0,05-0,82)	52,8	3	0,17 (0,06-0,53)	718,3	6	0,22 (0,10-0,49)
	Negativo	Sim	9	37,3	0	0	4,2	0	0	4,7	0	0
	Positivo	Não	193	83,3	3	1,64 (0,53-5,07)		3	0,88 (0,28-2,72)	556,7	4	0,72 (0,27-1,91)
	Positivo	Sim	54	3,9	0	0	42,0	0	0	103,7	0	0

A incidência é dada por 100 pessoas-ano (py); as taxas se referem a taxas acumuladas depois de 1, 2 e 5 anos após teste para infecção latente da tuberculose. Essa análise inclui todos os pacientes com resultados válidos para os testes (positivo ou negativo), enquanto os resultados indeterminados não foram considerados. Profilaxia se refere ao tratamento administrado após o teste PPD/IGRA

Fonte: Sester *et al.*, 2014⁸

5.4.2. Revisões sistemáticas da literatura

Campbell et al., 2016¹⁰

Objetivos

Metanálise de estudos prospectivos com o objetivo de avaliar a capacidade do PPD e IGRA em prever o desenvolvimento longitudinal de TB em pacientes realizando hemodiálise.

Métodos

Dois revisores realizaram uma pesquisa sistemática, nas bases de dados eletrônicas PubMed, MEDLINE e EMBASE, de títulos publicados até julho de 2015 com os termos “*chronic kidney disease*”, “*renal replacement therapy*”, “*tuberculosis*”, “*tuberculin test*” and “*interferon gamma release assay*”.

Os critérios de inclusão foram estudos escritos em língua inglesa e prospectivos que avaliaram PPD ou IGRA em pacientes em diálise que foram posteriormente acompanhados para o desenvolvimento longitudinal de TB. Estudos que avaliaram TB em pacientes dialíticos, mas que não mensuraram o diagnóstico de ILTB ou que ocorreram em receptores de transplantes, foram excluídos.

Os autores identificaram 387 títulos na pesquisa sistemática, sendo 115 duplicados. Após a análise do título e dos resumos desses, restaram 114 citações para a avaliação do texto completo. No final, um total de oito estudos foram selecionados para inclusão. Nenhum paciente recebeu tratamento profilático para ILTB.

Resultados

As características dos oito estudos incluídos são apresentadas na Tabela 15. Globalmente, um total de 2318,91 py foram acumulados e 45 casos de TB foram detectados, configurando uma incidência total bruta de 19,41 casos de TB/1000 py (IQR 0-35,3), independentemente do teste utilizado (Tabela 14). Nenhum dos pacientes recebeu quimioprofilaxia secundária.

Tabela 14. Características dos estudos incluídos e resultados

Estudo	n	Incidência de TB/100.000	Idade média (anos)	Sexo masculino (%)	Prevalência de diabetes (%)	Duração média de diálise Meses	Duração média do seguimento Meses	Resultados do PPD Casos de TB/ total testado	Resultados do QFT-GIT Casos de TB/ total testado	Resultados de T-SPOT Casos de TB/ total testado
Christopoulos	272	5	52,7	71,0	27,4	46,8	36	Positivo: 8/62 Negativo: 16/210	ND	ND
Chung	98	103	54,2	39,8	26,3	71,0	12	ND	Positivo: 0/43 Negativo: 0/55	Positivo: 0/77 Negativo: 0/41
Dogan	124	31	45,3	5,2	20,2	30,0	12	Positivo: 4/14 Negativo: 3/110	ND	ND
Fang	177	113	54,7	44,1	22,0	40,0	12	Positivo: 7/53 Negativo: 6/124	ND	ND
Leee	32	92	54,9	40,6	10,9	Mediana: 46,4	Mediana: 22,6	Positivo: 1/20 Negativo: 1/12	Positivo: 1/12 Negativo: 0/18	Positivo: 0/15 Negativo: 2/17
Sester	245	17,5	Mediana: 62,5	64,1	NR	<60	21	ND	Positivo: 0/62 Negativo: 0/183	Positivo: 0/75 Negativo: 0/170
Shu	204	75	61,2	54,9	22,5	56,4	12	ND	Positivo: 0/45 Negativo: 0/155 Indeterminado: 0/4	ND
Soysal	411 (T-SPOT) 408 (PPD)	31	56	56,7	20,9	61,0	12	Positivo: 0/218 Negativo: 0/190	ND	Positivo: 0/239 Negativo: 0/172

NR: não reportado; ND: não disponível
Fonte: Campbell *et al.*, 2016¹⁰

Resultados dos testes e desenvolvimento de TB

Cinco estudos avaliaram prospectivamente a incidência de TB utilizando o PPD. Todos consideraram como positivo um PPD ≥ 10 mm. Em 540,6 ppy de seguimento, 19 pacientes em diálise e com PPD positivo manifestaram TB ativa, enquanto em pacientes com PPD negativo ocorreram 26 casos de TB ativa, em um seguimento de 1044,6 py. Diante disso, foi estimada uma taxa de reativação provável de TB de 35,15 casos/1000 py para pacientes em diálise com PPD positivo e de 24,89 casos/1000 py para aqueles com PPD negativo. Uma taxa de incidência (IRR) para o desenvolvimento de TB de 2,59 (IC 95% 1,20-5,57) foi determinada usando metanálise para o desenvolvimento de TB em pacientes com teste positivo *versus* negativo ($I^2 = 26,4\%$; $p > 0,1$).

Três estudos consideraram como positivo um PPD ≥ 5 mm ou um PPD ≥ 10 mm quando existia um reforço (primeiro ou segundo resultado de PPD ≥ 10 mm). Em ambas as análises, os testes positivos de pacientes em diálise demonstraram aumentos insignificantes no desenvolvimento longitudinal de TB comparados aos indivíduos com PPD negativo.

Nos cinco estudos que descreveram resultados de testes IGRA, apenas dois casos de TB ativa foram detectados e ambos ocorreram no mesmo estudo, impedindo o agrupamento de taxa de incidência. Nesse estudo, foram usados concomitantemente dois testes IGRA em 32 pacientes dialíticos. Dos dois casos de TB ativa, um apresentou T-SPOT®.TB negativo e QFT-GIT positivo e o outro um T-SPOT®.TB negativo e um QFT-GIT indeterminado, em 1,88 ano de acompanhamento.

Dados de quatro estudos utilizando um ponto de corte de 10 mm para um PPD positivo foram incluídos para estimar a sensibilidade e a especificidade para o desenvolvimento de TB futura. A sensibilidade do PPD foi estimada em 43,01% (IC 95%: 28,57-58,74), com uma especificidade de 73,88% (IC 95%: 51,23-88,39). A incidência bruta de TB nos quatro estudos incluídos foi de 7,6%. Considerando que isso se aproxima da prevalência, o valor preditivo positivo (VPP) foi de 11,93% (variação de 4,60 a 29,39) e o valor preditivo negativo (VPN), de 94,03% (variação de 89,71-96,30).

Diel *et al.*, 2012¹

Objetivos

Avaliar, criticamente, os estudos que investigaram o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) de testes IGRAs e PPD para progressão de TB ativa a partir de um estado de ILTB.

Métodos

Os autores realizaram uma revisão sistemática de estudos publicados nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (até 10 de outubro de 2011), EMBASE (até 10 de outubro de 2011) e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, combinando os termos de pesquisa utilizados em uma metanálise anterior.

Nos critérios de inclusão dos estudos, não foram estabelecidas restrições em relação à linguagem ou ao desenho básico do estudo (prospectivo ou retrospectivo) e a determinação dos valores preditivos dos testes para TB não necessitaria ser o objetivo principal do estudo. Estudos que não apresentavam dados originais, como relatos de casos, editoriais e estudos imunológicos (laboratoriais) e em animais, bem como revisões narrativas, foram excluídos.

Os autores identificaram 241 títulos na pesquisa nas bases de dados. Após a análise do título e resumo, restaram 194 citações para a revisão completa. No final, 28 estudos foram selecionados para inclusão. Apenas os resultados de indivíduos que não receberam tratamento para ILTB foram incluídos na análise.

Resultados

Dos 28 estudos incluídos na revisão, 18 avaliaram PPD, 23 IGRAs comerciais e cinco IGRAs “*in-house*”. Em dois estudos, mais de um IGRA foi realizado. Assim, os resultados de ambos os testes foram analisados. Cinco estudos utilizaram testes “*in-house*”, quatro QFT-G, 14 QFT-GIT e sete T-SPOT®.TB. Quatorze estudos investigaram contatos de indivíduos com TB, sendo um deles retrospectivo. Cinco estudos incluíram indivíduos HIV positivo, enquanto seis avaliaram exclusivamente crianças ou adolescentes.

O acompanhamento variou de 12 a 46 meses. No entanto, um período de observação de 24 meses só ocorreu em 20 dos 28 estudos. Em dois estudos, o desempenho do IGRA foi restrito a um PPD positivo prévio.

Valor preditivo positivo (VPP) para desenvolvimento de TB ativa: IGRAs

Dezessete estudos foram elegíveis para o cálculo do VPP de IGRAs (testes comercialmente disponíveis) para progressão de TB ativa, sete dos quais foram realizados em países de baixa incidência. Desses estudos, as taxas de incidência por pessoa-ano só estariam disponíveis em quatro estudos para indivíduos não tratados. O valor agregado foi de 2,7% (IC

95%: 2,3-3,2%), variando de um VPP de 0%, quando ninguém progrediu durante o período de observação, para quatro estudos, com um VPP de 17,2% (Figura 8).

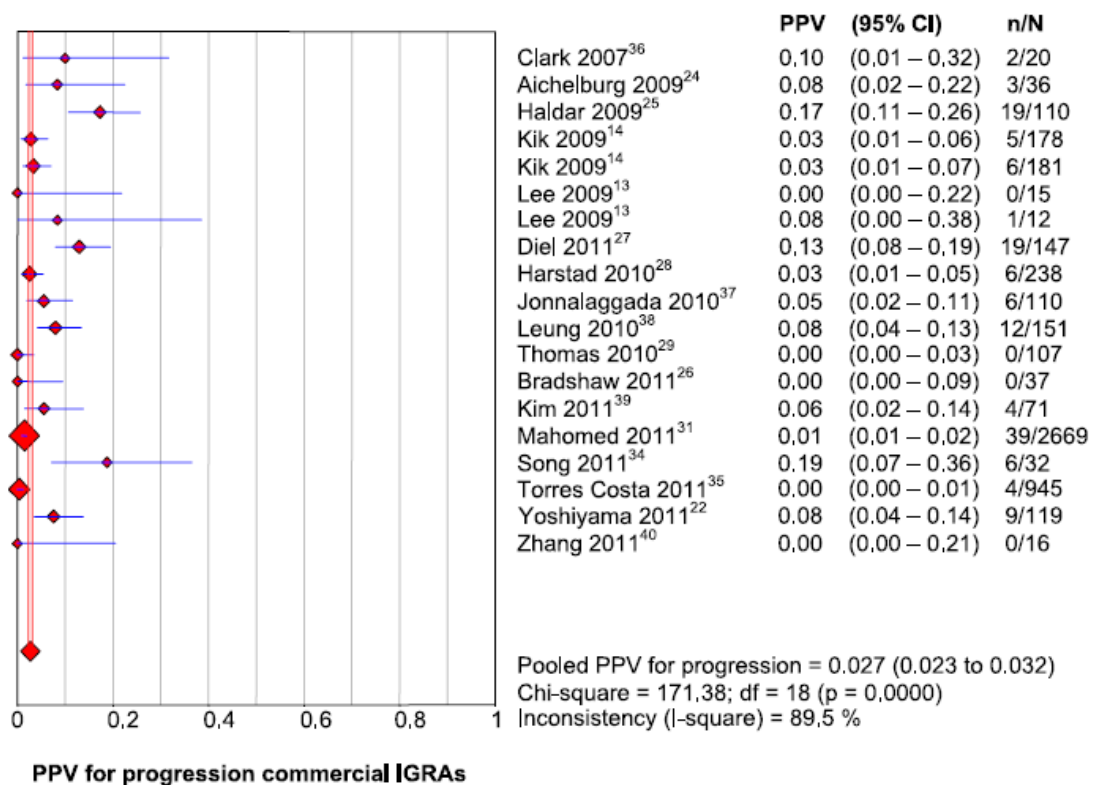


Figura 8. VPP (%) de IGRAs comerciais para progressão de TB ativa (todos os estudos)

*df: degrees of freedom
Fonte: Diel *et al.*, 2012¹

Valor preditivo positivo (VPP) para desenvolvimento de TB ativa: PPD

O cálculo de VPPs para progressão para TB foi possível em 16 estudos. O VPP global foi de 1,5% (IC 95%: 1,2-1,7%) (Figura 9). Ao focar os grupos de alto risco, o VPP dos 13 estudos restantes aumentou para 2,4% (IC 95%: 1,9-2,9%), variando de 0% (em quatro estudos) a 6,6% (Figura 10). A comparação do VPP para progressão entre os IGRAs comerciais e o PPD sem estratificação de risco produziu uma diferença estatística alta (141 de 5.194; 2,7% versus 124 de 8.479; 1,5%; $p < 0,0001$). Comparando o IGRA comercial e o PPD para estudos contendo indivíduos de alto risco, essa diferença aumentou ainda mais (98 de 1.436; 6,8% versus 80 de 3.391; 2,4%; $p < 0,0001$).

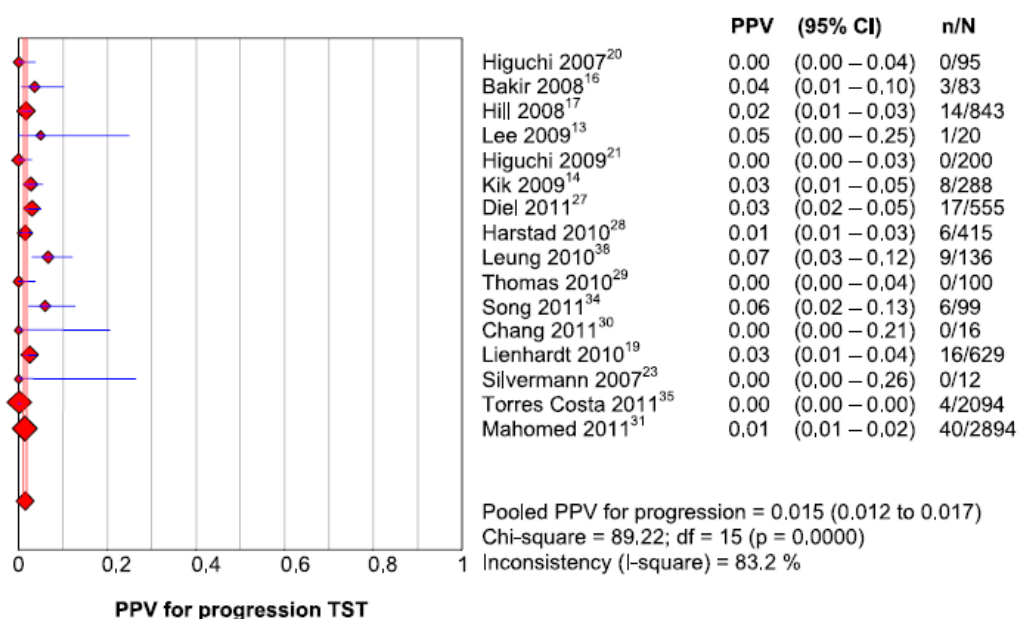


Figura 9. VPP (%) de PPD para progressão de TB ativa (todos os estudos)

Fonte: Diel *et al.*, 2012¹

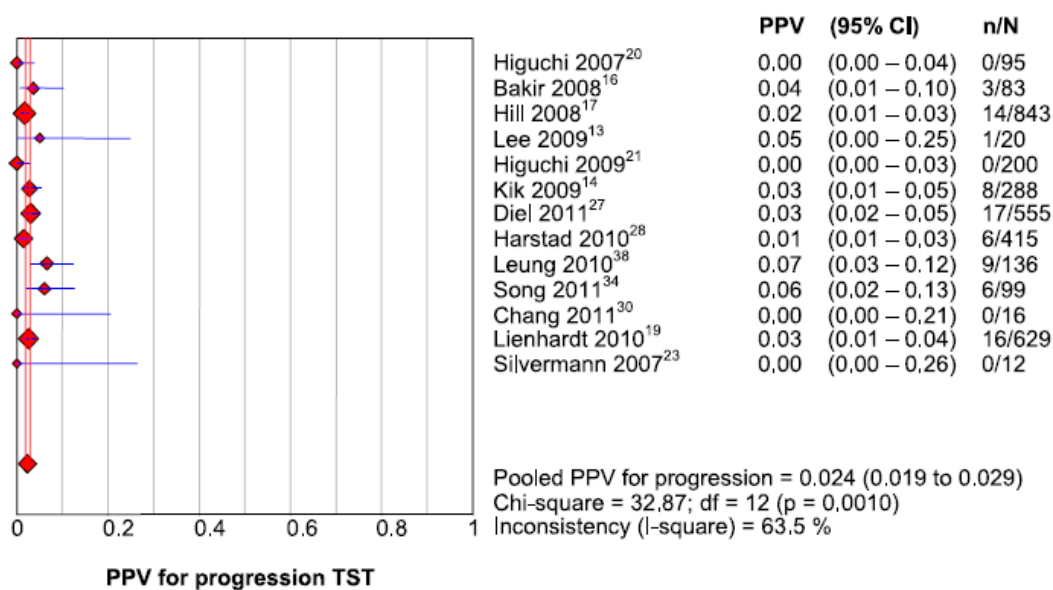


Figura 10. VPP (%) de PPD para progressão de TB ativa (somente grupos de alto risco)

Fonte: Diel *et al.*, 2012¹

Comparação “head-to-head” de IGRAs e PPD

Nove estudos compararam simultaneamente o VPP dos IGRAs e o PPD (dois estudos usando tanto a versão QFT quanto o T-SPOT®.TB), com um total de 4.675 e 6.909 indivíduos, respectivamente. Para os IGRAs, o VPP agregado (98 de 4.675; 2,1% [IC 95%: 1,7%-2,5%] *versus* 100 de 6.909; 1,4% [IC 95%: 1,2% - 1,8%]) foi significativamente maior do que a taxa correspondente para o PPD ($p=0,01$) (Tabela 15).

Tabela 15. Comparação “head-to-head” do VPP de IGRAs comerciais versus PPD em indivíduos não tratados

Estudo/ano	Amostra	País	IGRA ^a	IGRA usado	TST ^a	VPP diferença entre IGRA e PPD (pontos percentuais)
Lee <i>et al.</i> , 2009	Pacientes em hemodiálise	Taiwan	1/12 (8,3)	QFT-G	1/20 (5,0)	+3,3
Lee <i>et al.</i> , 2009	Pacientes em hemodiálise	Taiwan	0/15 (0,0)	T-SPOT	1/20 (5,0)	-5,0
Diet <i>et al.</i> , 2011	Pessoas de contato	Alemanha	19/147 (12,9)	QFT-GIT	17/555 (3,1)	+9,8
Harstad <i>et al.</i> , 2009	Requerentes de asilo	Noruega	6/238 (2,5)	QFT-GIT	6/415 (1,4)	+1,1
Kik <i>et al.</i> , 2010	Pessoas de contato	Holanda	6/181 (3,3)	T-SPOT	8/288 (2,8)	+5,0
Kik <i>et al.</i> , 2010	Pessoas de contato	Holanda	5/178 (2,8)	QFT-GIT	8/288 (2,8)	±0,0
Leung <i>et al.</i> , 2010	Pacientes com sífilose	Hong Kong	12/151 (7,9)	T-SPOT	9/136 (6,6)	+1,3
Song <i>et al.</i> , 2011	Contatos escolares	Coreia do Sul	6/32 (18,8)	QFT-GIT	6/99 (6,6)	+12,7
Thomas <i>et al.</i> , 2010	Adolescentes	Bangladesh	0/107 (0,0)	QFT-GIT	0/100 (0,0)	±0,0
Mahomed <i>et al.</i> , 2011	Adolescentes	África do Sul	39/2669 (1,5)	QFT-GIT	40/2894 (1,4)	+0,1
Torres Costa <i>et al.</i> , 2011	HCWs	Portugal	4/945 (0,4)	QFT-GIT	4/2094 (0,2)	+0,2
Total			98/4675 (2,1)		100/6909 (1,4)	$p=0,01$

Fonte: Diel *et al.*, 2012¹

Valor preditivo negativo (VPN) para o desenvolvimento de TB ativa: IGRAs

Vinte e dois estudos, com um total de 12.154 indivíduos, forneceram dados que permitiram o cálculo do VPN para os IGRA comerciais. Dois desses estudos compararam dois tipos de testes IGRAs. O VPN acumulado para estudos utilizando IGRAs comerciais foi alto (99,7%; 12.113 de 12.154 indivíduos [IC 95%: 99,5%-99,8%]) (Figura 11).

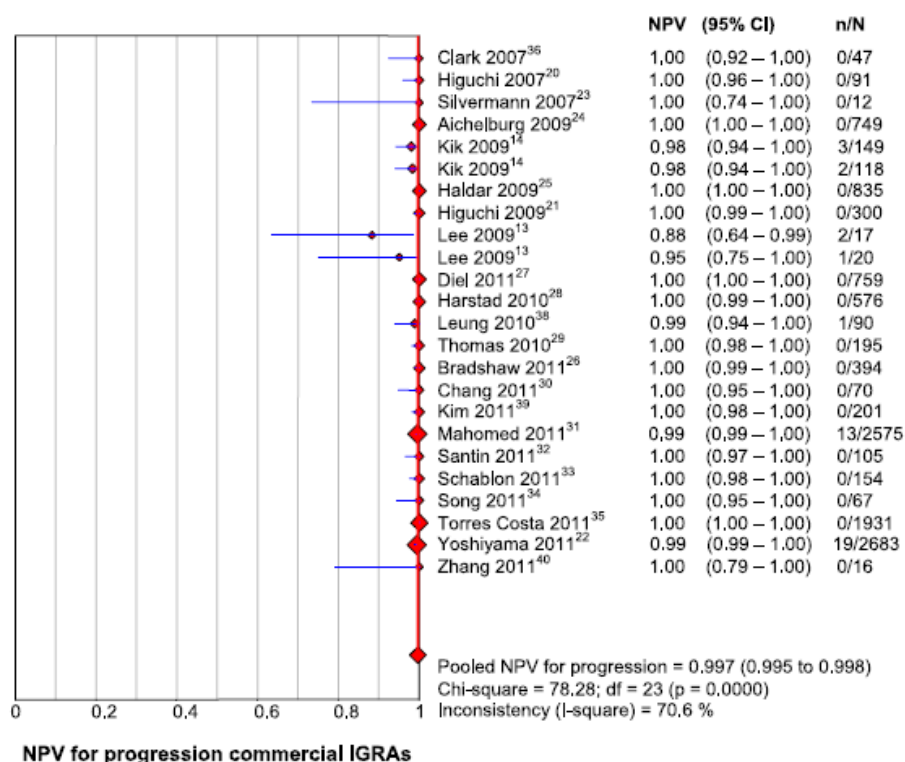


Figura 11. VPN (%) de IGRAs comerciais para progressão de TB ativa

Fonte: Diel *et al.*, 2012¹

Valor preditivo negativo (VPN) para o desenvolvimento de TB ativa: PPD

Dezessete estudos (8.618 indivíduos) foram usados para determinar o valor acumulado do VPN de PPD para desenvolvimento de TB. Este valor foi de 99,4% (8.566 de 8.618 [IC 95%: 99,2-99,5]). O VPN acumulado para progressão de TB foi significativamente maior para os IGRAs comerciais do que para o PPD (p<0,01) (Figura 12).

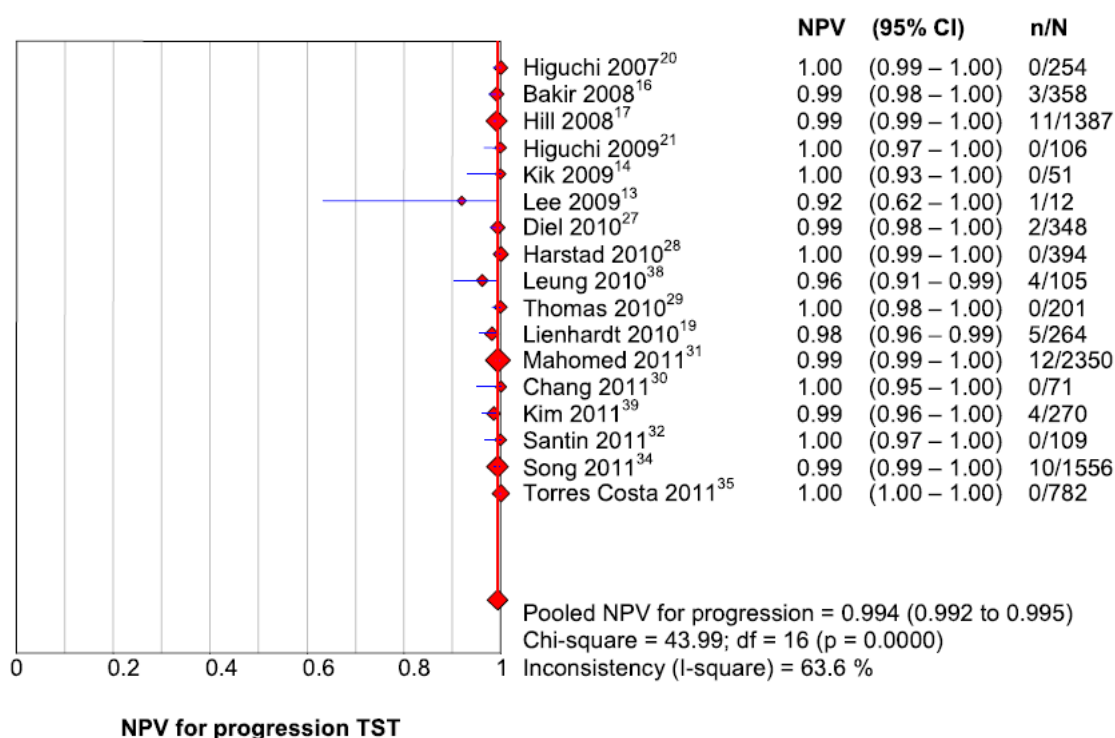


Figura 12. VPN (%) de PPD para progressão de TB ativa

Fonte: Diel *et al.*, 2012¹

Comentários

O teste IGRA mostrou valor preditivo positivo significativamente superior ao PPD. A diferença no VPP de IGRA quando apenas pacientes de alto risco são avaliados mostra a importância do teste para essa população. Os dados sugerem que o IGRA fornece benefícios significativos sobre o PPD, mas que o uso de IGRA e testes para LTBI em geral devem ser direcionados a grupos de alto risco.

Auguste *et al.*, 2017⁷

Objetivos

Identificar, avaliar e sintetizar as evidências relevantes provenientes de estudos longitudinais de coorte que compararam o desempenho de QFT-GIT e T-SPOT®.TB ao PPD na

identificação da ILTB, através da predição da progressão para TB ativa, separadamente, em crianças, imunocomprometidos e indivíduos chegados recentemente de países com alta incidência de TB.

Métodos

Os autores realizaram uma revisão sistemática de estudos longitudinais de coorte, nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, *The Cochrane Library* e EMBASE, de títulos publicados entre janeiro de 2009 e junho de 2015, em língua inglesa. Além disso, as subpopulações de interesse do estudo foram crianças, imunocomprometidos (a exemplo de portadores de HIV, transplantados e indivíduos em tratamento com TNF- α ou prestes a iniciá-lo) e pessoas oriundas, recentemente, de países com alta taxa de incidência de TB (incidência anual ≥ 40 por 100.000). Foram excluídos estudos com indivíduos tratados com quimoprofilaxia para TB após testagem para identificação de ILTB, estudos que utilizaram ensaios *in-house* ou que tiveram desenho metodológico utilizando somente um dos testes para diagnóstico de ILTB (PPD ou IGRA). O desfecho de interesse foi a proporção de indivíduos que progrediram para TB ativa.

Os autores identificaram 7.611 títulos na pesquisa, sendo que 515 foram selecionados para análise completa do texto. Destes, 498 foram excluídos e 17 estudos foram incluídos na metanálise. A maioria dos estudos incluídos eram de coorte prospectivo, mas dois eram de coortes retrospectivas.

Resultados

Dos 17 estudos incluídos, cinco avaliaram crianças, 10 imunocomprometidos e dois investigaram pessoas recém-chegadas de países com alta incidência de TB.

Dos estudos que avaliaram crianças, três compararam QFT-GIT com PPD (5 mm/ 10 mm) e um comparou QFT-G com PPD (10 mm), sendo que o tempo médio de seguimento para o diagnóstico de TB ativa variou de um a quatro anos. Em relação aos 10 estudos que analisaram imunocomprometidos, quatro compararam T-SPOT[®].TB a PPD (5 mm/ 10 mm), dois QFT-G a PPD (10 mm) ou a PPD (6 mm/12 mm) e quatro estudos compararam QFT-GIT a PPD (5 mm) ou a PPD (10 mm / 15 mm), com uma duração média de seguimento variando de 1,2 a 5 anos.

Resultados dos testes e desenvolvimento de TB em crianças

Considerando os quatro estudos com crianças, a progressão para TB ativa foi maior naquelas que tiveram um QFT-GIT positivo (56 casos em 3.007 crianças; 1,86%) do que nas que apresentaram um QFT-GIT negativo (25 casos em 5.376 crianças; 0,46%) (CIR* global bruto para QFT-GIT: $1,86/0,46 = 4,01$; IC 95%: 2,51-6,40).

Ainda na subpopulação de crianças, dois estudos avaliaram a progressão para TB considerando como positivo um PPD ≥ 5 mm e três estudos um PPD ≥ 10 mm. Comparando um PPD positivo (≥ 5 mm) com um PPD negativo (< 5 mm), a progressão para TB ativa foi de 46 casos em 2.934 crianças (1,56%) e de 12 casos em 2.414 crianças (0,49%), respectivamente (CIR global bruto para PPD 5 mm: $1,57/0,50 = 3,14$; IC 95%: 1,68-5,94). Por fim, a progressão para TB ativa com um PPD positivo (≥ 10 mm) foi de 20 casos em 711 crianças (2,81%) comparado a 19 casos em 2.433 crianças (0,78%) com um PPD negativo (< 10 mm) (CIR global bruto para PPD 10 mm: $2,81/0,78 = 3,60$; IC 95%: 1,93-6,71).

Resultados dos testes e desenvolvimento de TB em imunocomprometidos

Na população de imunocomprometidos, os quatro estudos avaliando QFT-GIT demonstraram que sete de 232 pacientes (3,02%) com QFT-GIT positivo evoluíram para TB ativa, contra 13 de 1.999 pacientes (0,65%) com QFT-GIT negativo (CIR global bruto para QFT-GIT : $3,02/0,65 = 4,65$; IC 95%: 1,87-11,51). Enquanto que em cinco estudos com T-SPOT®.TB, 34 de 328 pacientes (10,37%) com resultado positivo progrediram para TB contra 26 de 1273 (2,04%) que tiveram resultado negativo (CIR global bruto para T-SPOT®.TB: $10,37/2,04 = 5,08$; IC 95%: 3,09-8,33). Finalmente, os cinco estudos com PPD demonstraram uma progressão para TB em quatro de 107 pacientes (3,74%) com PPD positivo (≥ 10 mm) comparado com oito de 389 pacientes (2,06%) com um PPD negativo (< 10 mm) (CIR global bruto para PPD 10 mm: $3,74/2,06 = 1,82$; IC 95%: 0,58-5,92).

Comentários

Embora não tenha atingido diferença estatisticamente significativa, o teste IGRA tanto em crianças como em pacientes imunocomprometidos apresentou razão de incidências cumulativas maior, em média, em comparação ao PPD. Tal diferença é observada com maior evidência em pacientes imunocomprometidos, em que 2,06% dos pacientes com resultado negativo para ILTB com PPD evoluíram para caso ativo de tuberculose.

Rangaka et al., 2012¹⁵

Objetivos

Objetivo principal: avaliar se os IGRAs podem prever o desenvolvimento de TB ativa e se a capacidade preditiva desses testes é melhor do que a do PPD.

Objetivos secundários: comparar as taxas de TB em indivíduos IGRA-positivos com PPD-negativos ou PPD-positivos que receberam tratamento preventivo com isoniazida, para avaliar o efeito de fenótipos imunológicos nos resultados concordantes e discordantes de IGRAs e PPD.

Métodos

Os autores realizaram uma pesquisa sistemática nas bases de dados eletrônicas PubMed, EMBASE, *Biosis* e *Web of Science* (até 30 de junho de 2011), com os mesmos termos utilizados em revisões sistemáticas anteriores. A população estudada foi de adultos ou crianças, com ou sem HIV, sem TB ativa ao ingressar no estudo. Os critérios de inclusão foram estudos longitudinais que tinham como objetivo primário avaliar valor preditivo de testes IGRAs para o desenvolvimento de TB ativa e se a capacidade de predição desses testes é melhor do que a do PPD; estudos com qualquer desenho longitudinal (por exemplo: retrospectivo ou prospectivo) em qualquer cenário (país de baixa, média ou alta renda) e que descrevessem o acompanhamento ativo ou passivo dos pacientes por qualquer período de tempo. Os testes avaliados foram quaisquer IGRAs para detecção de *M. tuberculosis*, mas não foram feitas restrições de idioma. Um total de 15 estudos foram incluídos na revisão, sendo três retrospectivos, perfazendo juntos um tamanho amostral de 26.680 participantes.

Resultados

As seguintes populações foram acompanhadas nos 15 estudos incluídos: indivíduos com HIV (dois estudos), pacientes com silicose (um estudo), população de asilos (um estudo), profissionais de saúde (dois estudos), adolescentes em uma área de alta incidência (um estudo) e contatos de caso de TB ativa (oito estudos). Em relação à quimioprevenção com isoniazida, a porcentagem variou entre 0-76% dos participantes. Entretanto, esse tratamento não foi realizado em indivíduos com teste positivo para ILTB em oito estudos. Dez dos 15 estudos utilizaram o teste ELISA, sendo que dois utilizaram testes *in-house* e oito usaram QFT-GIT. Seis estudos avaliaram o teste ELISPOT, sendo que três

utilizaram testes *in-house* e três usaram o T-SPOT®.TB. Apenas em oito estudos ao menos 50% dos casos de TB ativa foram confirmados microbiologicamente, e em sete IGRA positivos foram incorporados nas definições de caso de TB ativa.

Resultados dos testes e desenvolvimento de TB

As taxas de TB em indivíduos IGRAs positivos foram de 4-48 casos/1000 py, contra 2-24 casos/1000 py em indivíduos IGRAs negativos, em um período médio de acompanhamento de quatro anos (IQR 2-6) (Figura 13).

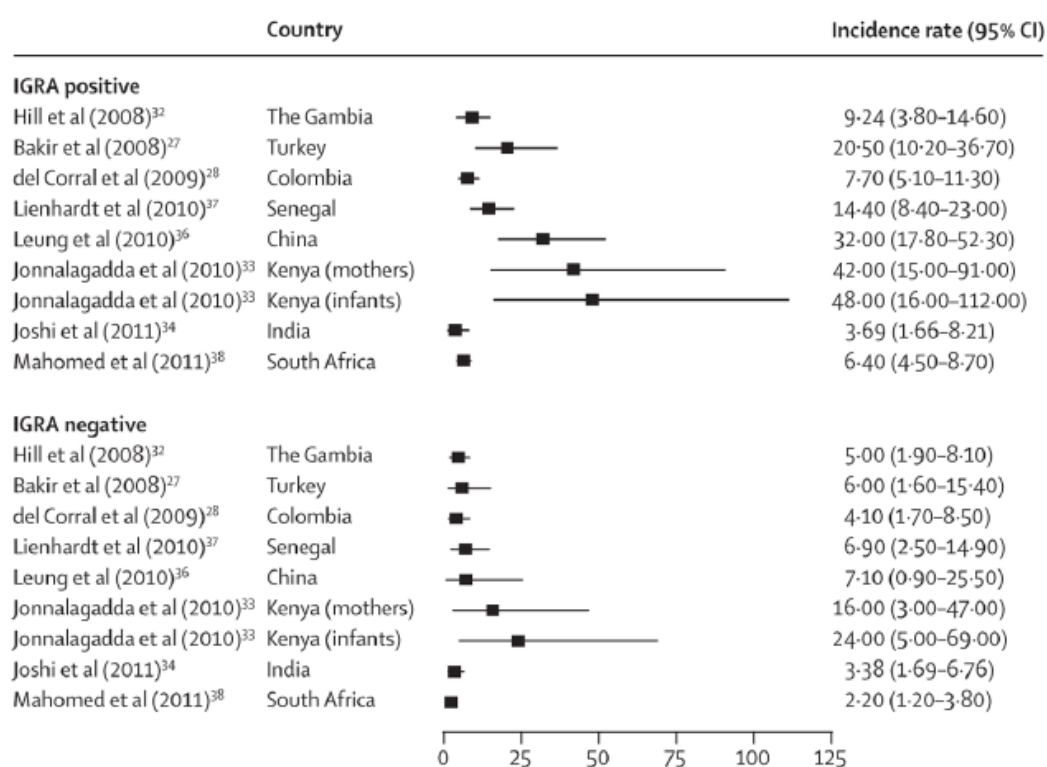


Figura 13. Taxas de incidência não ajustadas para todos os diagnósticos de TB estratificados pelo status do IGRA

Fonte: Rangaka *et al.*, 2012¹⁵

A estimativa da taxa de risco de incidência (RR) cumulativa não foi ajustada, porque a maioria dos estudos não possuíam tais estimativas. O RR agrupado para resultados positivos de IGRAs foi de 3,54 (IC 95%: 2,23-5,60), mas a heterogeneidade foi elevada (Figura 14).

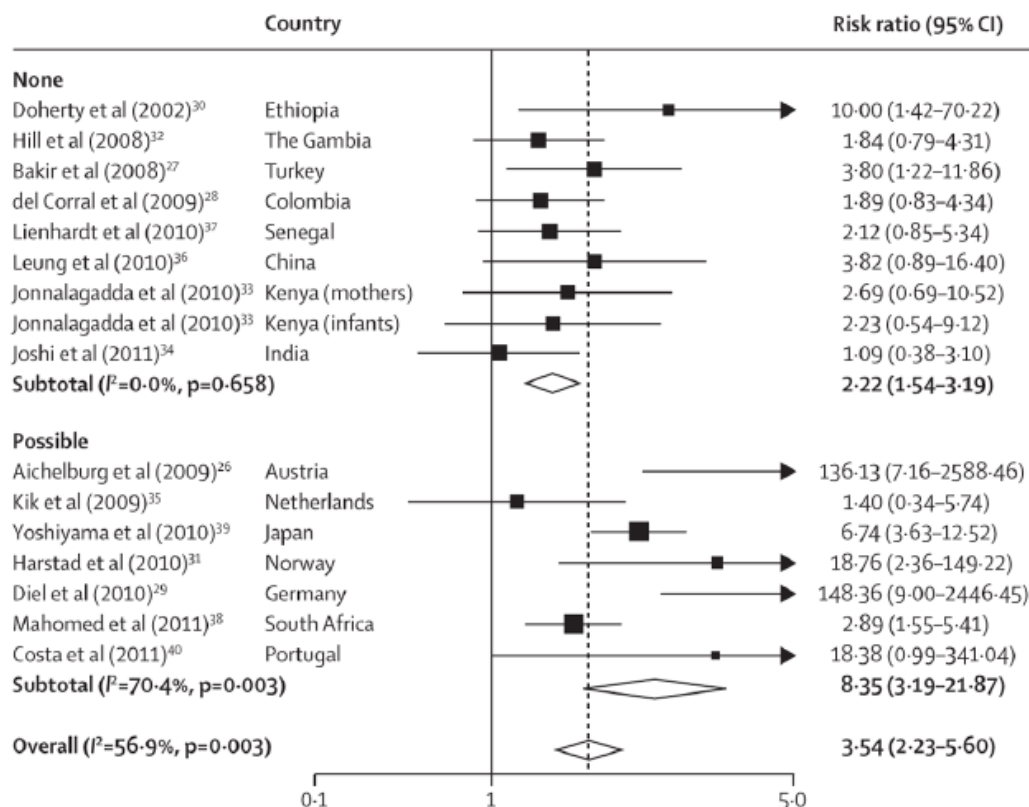


Figura 14. Razão de risco de incidência cumulativa não ajustada por resultados positivos versus negativos do IGRA, por possibilidade de viés de incorporação

Fonte: Rangaka *et al.*, 2012¹⁵

Em sete estudos, a incidência de TB ativa foi relacionada ao resultado dos IGRAs. Indivíduos com IGRAs positivos na linha de base apresentaram uma maior incidência de TB ativa do que aqueles com resultados negativos ($n=9,530$).

Cinco estudos estratificaram a incidência de TB pelos resultados de IGRA e PPD na linha de base. Os pontos de corte para positividade de PPD variaram entre os estudos, de acordo com as diretrizes nacionais. Os riscos relativos foram estratificados pelo ponto de corte do PPD, quando possível. A taxa de incidência de TB em indivíduos com teste positivo comparada com aqueles que tiveram teste negativo foi levemente maior para o IGRA do que para o PPD, mas isso não teve significância devido à sobreposição de ICs (Figura 15).

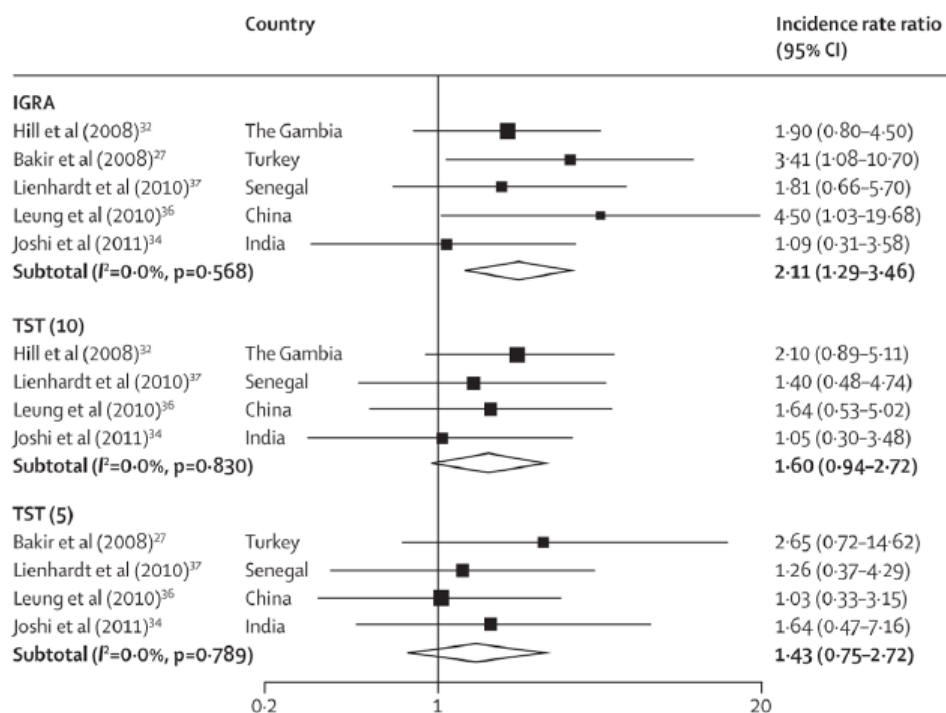


Figura 15 Índices de taxa de incidência não ajustados para resultado de teste positivo versus negativo, por tipo de teste

Fonte: Rangaka *et al.*, 2012¹⁵

Concordância entre os testes estudados

Quatro estudos analisaram as taxas de TB relacionadas a resultados concordantes e discordantes entre PPD e IGRA. Essas taxas foram discretamente maiores nos resultados discordantes em que o IGRA foi positivo, do que naqueles com PPD positivo. Porém, a associação com a incidência de TB foi fraca considerando os estudos individualmente.

Acurácia dos testes estudados

Para estudos que avaliaram o teste ELISPOT, a sensibilidade para o desenvolvimento de TB ativa foi de 72% (IC 95%: 58-82) e a especificidade de 50% (IC 95%: 41-58). Estimativas para o PPD nesses mesmos estudos foram de 72% (IC 95%: 58-83) e 41% (IC 95%: 30-54). No entanto, as estimativas para ambos os testes foram imprecisas. Com base nessas estimativas, a taxa de falso positivo para o ELISPOT e para o PPD foi praticamente a mesma: 50% (IC 95%: 42-59) para o ELISPOT e 59% (IC 95%: 46-70) para o PPD. As taxas falso-negativas para os dois testes também foram semelhantes.

A estimativa para o teste ELISA estava disponível em apenas dois estudos. Em um deles, a sensibilidade foi de 79% (IC 95%: 61-91) e a especificidade foi de 34% (IC 95%: 32-36). Porém, em um outro estudo que utilizou um teste com período de incubação mais curto, a sensibilidade relatada foi de 43% (IC 95%: 18-72) e a especificidade foi de 59% (IC 95%: 55-62).

5.5. Conclusões

A TB ainda é um importante problema de saúde pública no país e a detecção de pacientes com infecção latente é um ponto crucial para evitar novos casos de TB ativa e a contínua propagação da doença. Os resultados apresentados na revisão sistemática realizada mostram que o IGRa apresenta melhor valor preditivo positivo e negativo para TB ativa em populações de alto risco. Além disso, o IGRa apresenta maior razão de incidência cumulativa em crianças e pacientes com HIV positivo. Quando os resultados foram discordantes entre IGRa e PPD, a taxa de TB ativa foi maior quando o resultado de IGRa foi positivo. Por fim, o teste IGRa se mostrou mais sensível em pacientes com HIV positivo.

Todos esses resultados conjuntamente mostram pacientes imunocomprometidos se beneficiam do teste IGRa, sendo que o uso evitaria o tratamento desnecessário de casos falso-positivos de PPD, além da melhor detecção de casos em pacientes com HIV.

6 DOMÍNIO OPERACIONAL

6.1 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.

6.2 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.

6.3 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. Advertências de perigo

1.1 QuantiFERON Conjugate e QuantiFERON IFN- γ 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.

1.2. 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.

1.3 QuantiFERON Enzyme Substrate Solution - Provoca irritação cutânea ligeira. Em caso de irritação cutânea: consulte um médico.

1.4 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.

1.5 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.

2. 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- γ 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.

7 RECOMENDAÇÕES E LIMITAÇÕES DA ANÁLISE

A tuberculose ainda é um problema de saúde pública no Brasil, que afeta em média 33,5 pessoas a cada 100 mil habitantes por ano. Uma das principais estratégias para conter esta endemia e reduzir os danos causados pela doença é melhorar o diagnóstico de casos de ILTB, a forma latente que, apesar de não ter demonstração clínica de sintomas, está associada ao desenvolvimento de TB ativa em cerca de 10% dos casos¹⁶.

Ainda que não haja um padrão-ouro no diagnóstico de ILTB, atualmente o PPD é a metodologia mais utilizada no Brasil. Entretanto, ela possui uma série de limitações, como reação cruzada com a vacina BCG e MBNT, relato de anergia/resultados falsos negativos em pacientes imunocomprometidos, risco de erro na mensuração do tamanho da endureção cutânea e necessidade de duas etapas para conclusão do exame^{1,9,11,15,22,23}.

Como alternativa, os testes IGRA utilizam técnicas imunoenzimáticas para a detecção da liberação de interferon-gama pelo *Mycobacterium tuberculosis* no sangue dos pacientes. Assim, é necessária apenas uma visita do paciente para a coleta da amostra, o que aumenta a probabilidade de finalização do diagnóstico. Internacionalmente, o uso de testes IGRA para o diagnóstico de ILTB é recomendado por várias diretrizes¹⁷⁻¹⁹.

De acordo com a revisão sistemática realizada, os testes IGRA demonstraram superioridade em relação ao PPD na predição do desenvolvimento de TB ativa^{6,11,22,33}. Em três^{6,22,33} dos quatro estudos prospectivos que compararam somente ELISA (QFT e QFT-GIT) a PPD, houve uma maior correlação entre QFT positivo e progressão para TB ativa, enquanto que para os dois estudos^{11,26} que compararam apenas ELISPOT (T-SPOT.TB) a PPD, a correlação a favor entre ELISPOT positivo e incidência de TB foi demonstrada em apenas um deles.

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

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

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

8 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* [Internet]. 2012 Jul [cited 2018 Nov 22];142(1):63–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22490872>
2. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* [Internet]. 1999 Aug 18 [cited 2018 Nov 22];282(7):677–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10517722>
3. Dye C, Williams BG. Eliminating human tuberculosis in the twenty-first century. *Journal of The Royal Society Interface* [Internet]. 2008 Jun 6 [cited 2018 Nov 22];5(23):653–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690054>
4. WHO | Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO. 2015;
5. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *American journal of epidemiology* [Internet]. 1974 Feb [cited 2018 Nov 22];99(2):131–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4810628>
6. Gao L, Li X, Liu J, Wang X, Lu W, Bai L, et al. Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Nov 22];17(10):1053–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28716677>
7. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases* [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 22];17(1):200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28274215>

8. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, Bumbacea D, Cirillo DM, Dilektasli AG, et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Immunocompromised Patients. A TBNET Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine [Internet]. 2014 Nov 15 [cited 2018 Nov 22];190(10):1168–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25303140>
9. Lee SSJ, Chou KJ, Su IJ, Chen YS, Fang HC, Huang TS, et al. High Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in Patients in End-Stage Renal Disease on Hemodialysis: Comparison of QuantiFERON-TB GOLD, ELISPOT, and Tuberculin Skin Test. Infection [Internet]. 2009 Apr 10 [cited 2018 Nov 22];37(2):96–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139810>
10. Campbell JR, Krot J, Marra F. Latent tuberculosis diagnostic tests to predict longitudinal tuberculosis during dialysis: a meta-analysis. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2018 Nov 22];20(6):764–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27155179>
11. Kim S-H, Lee S-O, Park JB, Park I-A, Park SJ, Yun S-C, et al. A Prospective Longitudinal Study Evaluating the Usefulness of a T-Cell-Based Assay for Latent Tuberculosis Infection in Kidney Transplant Recipients. American Journal of Transplantation [Internet]. 2011 Sep [cited 2018 Nov 22];11(9):1927–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21749641>
12. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis: update 2010. European Respiratory Journal [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2018 Nov 22];37(3):690–711. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20693257>
13. Gao L, Lu W, Bai L, Wang X, Xu J, Catanzaro A, et al. Latent tuberculosis infection in rural China: baseline results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. The Lancet Infectious Diseases [Internet]. 2015 Mar [cited 2018 Nov 22];15(3):310–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25681063>
14. Santin M, Casas S, Saumoy M, Andreu A, Moure R, Alcaide F, et al. Detection of latent tuberculosis by the tuberculin skin test and a whole-blood interferon-γ release assay, and the development of active tuberculosis in HIV-seropositive persons. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease [Internet]. 2011 Jan

[cited 2018 Nov 22];69(1):59–65. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146715>

15. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2012 Jan [cited 2018 Nov 22];12(1):45–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21846592>
16. Brasil. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da Saúde. 2018. 49.
17. OMS. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 2018.
18. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* [Internet]. 2010 Jun 25 [cited 2018 Nov 22];59(RR-5):1–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20577159>
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. 2011 [cited 2018 Nov 22]; Available from: www.ecdc.europa.eu
20. 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 [Internet]. 2011 [cited 2018 Nov 3]. Available from: <https://www.cadth.ca/interferon-gamma-release-assays-testing-versus-tuberculosis-skin-testing-tuberculosis-review>
21. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis - Guidance and guidelines [Internet]. NICE; 2016 [cited 2018 Nov 3]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33>
22. Lee Y-M, Lee S-O, Choi S-H, Kim YS, Woo JH, Kim D-Y, et al. A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of the interferon-gamma releasing assay for predicting active tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Journal of Infection* [Internet]. 2014 Aug [cited 2018 Nov 22];69(2):165–73. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647146>

23. Overton K, Varma R, Post JJ. Comparison of Interferon- γ Release Assays and the Tuberculin Skin Test for Diagnosis of Tuberculosis in Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* [Internet]. 2018 Jan [cited 2018 Nov 22];81(1):59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29256218>
24. Brasil. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2011.
25. Brasil. Brasil Livre da Tuberculose : Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. 2017.
26. Sherkat R, Yaran M, Shoaie P, Mortazavi M, Shahidi S, Hamidi H, et al. Concordance of the tuberculin skin test and T-SPOT(®).TB test results in kidney transplant candidates. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* [Internet]. 2014 Mar [cited 2018 Nov 22];19(Suppl 1):S26-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002890>
27. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2014 Aug 23 [cited 2018 Nov 22];384(9944):682–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24835842>
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED 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. 80 p.
29. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1-118 p.
30. 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.
31. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência

Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia.
Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.

32. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Medicine [Internet]. 2009 Jul 21 [cited 2018 Nov 22];6(7):e1000097. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19621072>
33. Moon SM, Lee S-O, Choi S-H, Kim YS, Woo JH, Yoon DH, et al. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to hematopoietic stem cell transplantation. Transplant Infectious Disease [Internet]. 2013 Feb [cited 2018 Nov 22];15(1):104–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22823749>