



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

Análise de Impacto Orçamentário

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 ABREVIATURAS E SIGLAS	7
RESUMO EXECUTIVO	8
1 DOMÍNIO ECONÔMICO	11
6.1 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	11
6.1.1 FUNDAMENTO.....	11
6.1.2 CUSTOS CONSIDERADOS.....	12
6.1.1 NÚMERO DE BENEFICIÁRIOS DO SISTEMA DE SAÚDE SUPLEMENTAR.....	17
6.1.2 PACIENTES HIV POSITIVOS	17
6.1.3 PACIENTES COM DOENÇA RENAL AVANÇADA EM HEMODIÁLISE	19
6.1.4 PACIENTES COM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS EM TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS IMUNOBiolÓGICOS	20
7.4 CONCLUSÕES.....	22
2 RECOMENDAÇÕES E LIMITAÇÕES DA ANÁLISE.....	23
3 REFERÊNCIAS	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Impacto orçamentário da incorporação de IGRA para pacientes com HIV.....	18
Figura 2. Análise de sensibilidade para o subgrupo HIV	18
Figura 3. Impacto orçamentário da incorporação de IGRA para pacientes com doença renal.....	20
Figura 4. Análise de sensibilidade para o subgrupo Doença Renal.....	20
Figura 5. Impacto orçamentário da incorporação de IGRA para pacientes com artrite reumatoide.....	21
Figura 6. Análise de sensibilidade para o subgrupo Doenças Reumatológicas	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. <i>Market share</i> após a incorporação de IGRA	11
Tabela 2 Custo dos testes diagnósticos	14
Tabela 3. Custo do tratamento de eventos adversos resultantes da quimioprofilaxia secundária.	14
Tabela 4. Custo do acompanhamento de pacientes recendo quimioprofilaxia secundária.	15
Tabela 5. Custo do tratamento dos eventos adversos decorrentes do tratamento da TB ativa.	15
Tabela 6. Custo do acompanhamento do paciente com TB ativa	15
Tabela 7. Custo do tratamento de complicação da TB ativa.....	15
Tabela 8 Custo do tratamento de eventos adversos	16

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> • Análise de impacto orçamentário: <p>O uso de IGRA em pacientes imunocomprometidos, mais 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</p>

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 DOMÍNIO ECONÔMICO

6.1 Análise de Impacto Orçamentário

6.1.1 Fundamento

A análise de impacto orçamentário tem como objetivo estimar o impacto da incorporação de IGRA para o Sistema de Saúde Suplementar completo em um horizonte de cinco anos.

O modelo foi desenvolvido em Microsoft Excel® seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde. Nesse modelo, um cenário simula o reembolso de IGRA utilizando diferentes valores de *market share*. Esse cenário foi comparado a outro que representa a prática utilizada atualmente, somente com o teste PPD.

- **Cenário A** - atual: Representa o cenário atual, em que o reembolso de IGRA não é realizado.
- **Cenário B** - proposto: Considera o reembolso de IGRA. Presumiu-se um *market share* progressivo para incorporação começando com 20% para IGRA no primeiro ano, com incrementos de 20% anualmente até atingir 100% em 2024 (Tabela 1).

Tabela 1. *Market share* após a incorporação de IGRA

	2020	2021	2022	2023	2024
IGRA	20%	40%	60%	80%	100%
PPD	80%	60%	40%	20%	0%

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

Os resultados foram modelados utilizando a árvore de decisão e **todos os parâmetros incluídos na análise de custo-efetividade previamente descrita**. A expressão dos resultados se dá a partir da diferença de custos entre os cenários A e B, demonstrando assim, o custo adicional acarretado pela incorporação de IGRA ao longo de cinco anos.

A seguir serão descritos os métodos utilizados para estimativa da população elegível em cada um dos grupos e seus respectivos resultados de impacto orçamentário.

6.1.2 Custos considerados

Foram estimados os recursos utilizados para a realização dos testes diagnósticos de ILTB, quimioprofilaxia secundária com isoniazida, tratamento de TB ativa, manejo de eventos adversos e acompanhamento dos pacientes.

Quimioprofilaxia secundária

Segundo o Manual de recomendações para o controle da TB no Brasil, publicado pelo Ministério da Saúde, os pacientes que apresentarem resultado positivo para ILTB devem realizar profilaxia com isoniazida¹. Este tratamento consiste na administração diária de 10 mg/kg de isoniazida, durante um período de seis a nove meses. Para este modelo, foi considerado o tratamento de nove meses.

Uma vez que a isoniazida é fornecida gratuitamente aos pacientes pelo Sistema Único de Saúde (SUS), estes custos não foram considerados para a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar.

De acordo com os ensaios clínicos deste regime quimioprolático, os principais eventos adversos de grau 3-4, ou seja, que requerem intervenções médicas, e suas respectivas incidências nos pacientes tratados são neuropatia periférica (4,10%), *rash* (4,10%), hepatite (4,10%) e alanina transaminase (2,90%)².

Uma equipe multidisciplinar formada por médicos, farmacêuticos e enfermeiros com experiência no Sistema de Saúde Suplementar estimou os recursos utilizados para o manejo destes eventos adversos.

Durante o tratamento, considerou-se que os pacientes realizam uma consulta médica e uma radiografia de tórax mensalmente¹.

Tratamento de TB ativa

Considerou-se o tratamento de um caso de TB ativa utilizando o regime 2RHZE/4RE, que consiste em dois meses de indução com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, seguido de quatro meses de manutenção com rifampicina e isoniazida.

Esses medicamentos também são fornecidos pelo SUS e, portanto, seus custos não foram incluídos neste modelo.

Os eventos adversos considerados e suas respectivas incidências são: dor articular (14,48%), edema (8,54%), perda de memória (7,12%), acne (6,88%), prurido

(6,65%) e epigastria (5,46%)³. Os recursos utilizados para o manejo desses eventos adversos foram estimados pela equipe multidisciplinar.

Assumiu-se que os pacientes em tratamento realizam consulta médica e baciloscopia mensalmente. Caso a baciloscopia seja positiva, realiza-se também cultura para micobactérias e análise de escarro. A partir do segundo mês, também são realizadas radiografias de tórax mensalmente¹.

Complicações da TB ativa

A tuberculose ativa pode ter diversos desdobramentos clínicos com alto impacto ao paciente e ao sistema de saúde, assim foram analisadas as principais complicações. A meningite tuberculosa, também conhecida como tuberculose do sistema nervoso, ocorre em cerca de 1% da população com TB ativa⁴ e o diagnóstico é realizado por meio de uma tomografia computadorizada, punção lombar e realização de PCR (reação em cadeia da polimerase) para detecção de micobactéria no líquido cefalorraquiano⁵. Além desses componentes, o tratamento é realizado pela administração de corticoides (dexametasona 0,4 mg/k) por 60 dias e hospitalização (média de 34,5 dias)^{5,6}.

Cerca de 5% dos pacientes com tuberculose ativa desenvolvem insuficiência respiratória necessitando de internação, desses pacientes 16,7% precisam de internação na UTI e 15,4% necessitam de ventilação mecânica⁷. O aspergiloma pulmonar ocorre em 25% dos pacientes com TB ativa⁸, sendo que o diagnóstico é realizado com tomografia e fibrobroncoscopia⁹. Dos pacientes, 71% apresentam aspergiloma simples, necessitando de apenas um procedimento de lobectomia pulmonar, enquanto 29% apresentam a forma complexa da complicação e precisam realizar o procedimento duas vezes¹⁰. O tempo médio de estadia hospitalar é de 17,3 dias¹¹.

Por fim, foi considerado o custo do tratamento da tuberculose multirresistente, que necessita de intervenção cirúrgica, ocorrendo com uma prevalência de 0,87% dos pacientes com TB ativa¹². O diagnóstico e tratamento englobam a realização de tomografia, fibrobroncoscopia, lobectomia pulmonar e internação¹³. Visto que o procedimento realizado é o mesmo, assume-se que o tempo de internação seja o mesmo do apresentado por pacientes com aspergiloma.

Custos

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

Os custos dos testes diagnósticos (

Tabela 2) e dos procedimentos realizados para o acompanhamento dos pacientes em tratamento ou manejo de eventos adversos foram extraídos da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM)¹⁴. Os procedimentos fisioterapêuticos foram custeados segundo a Referência Nacional de Procedimentos Fisioterapêuticos¹⁵.

Tabela 2 Custo dos testes diagnósticos

Teste	Custo
Teste de liberação de interferon-gama (IGRA)	R\$ 536,29
Teste tuberculínico (PPD)	R\$ 14,88

Os custos dos materiais utilizados para a realização dos procedimentos foram extraídos da Tabela SIMPRO¹⁶. As taxas de hospitalização, observação, assistência de enfermagem, oxigenoterapia, respirador e monitorização foram estimadas pela equipe multidisciplinar.

O custo de tratamento de um paciente em quimioprofilaxia é de R\$ 1.724,14, como especificado na Tabela 3 e Tabela 4.

Tabela 3. Custo do tratamento de eventos adversos resultantes da quimioprofilaxia secundária.

Eventos adversos	Ocorrência	Total
Alanina transaminase grau ≥ 3	2,90%	R\$ 45,98
Hepatite	4,10%	R\$ 121,75
Rash ≥ 2	4,10%	R\$ 3,82
Neuropatia periférica ≥ 2	4,10%	R\$ 37,46

Tabela 4. Custo do acompanhamento de pacientes recendo quimioprofilaxia secundária.

Procedimento	Custo Unitário	Custo total
Consulta médica	R\$ 93,15	R\$ 838,35
Radiografia de tórax	R\$ 75,20	R\$ 676,79

O custo de tratamento de TB ativa foi de R\$ 17.807,84, como descrito na Tabela 5, Tabela 6 e Tabela 7.

Tabela 5. Custo do tratamento dos eventos adversos decorrentes do tratamento da TB ativa.

Eventos adversos	Ocorrência	Custo total
Dor articular	14,48%	R\$ 130,96
Edema	8,54%	R\$ 7,96
Perda de memória	7,12%	R\$ 49,11
Acne	6,88%	R\$ 12,82
Prurido	6,65%	R\$ 12,88
Epigastria	5,46%	R\$ 54,38

Tabela 6. Custo do acompanhamento do paciente com TB ativa

Procedimento	Custo Unitário	Custo total
Baciloscopia	R\$ 14,35	R\$ 86,11
Cultura para micobactérias	R\$ 14,35	R\$ 86,11
Análise de escarro	R\$ 14,35	R\$ 86,11
Consulta médica	R\$ 93,15	R\$ 558,90
Raio X de tórax	R\$ 75,20	R\$ 375,99

Tabela 7. Custo do tratamento de complicação da TB ativa.

Complicações	Incidência	Custo
Meningite tuberculosa	1%	R\$ 888,23

Insuficiência respiratória	5,0%	R\$ 2.739,75
Aspergiloma pulmonar	25,0%	R\$ 12.298,24
Tuberculose multirresistente	0,87%	R\$ 420,30

Eventos adversos

Foi realizado um micro-custeio dos eventos adversos relacionados à profilaxia e ao tratamento. Os recursos utilizados para o manejo de cada evento foram estimados pela equipe multidisciplinar.

Para o manejo de *rash*, acne e edema, a intervenção consistiu apenas na realização de consultas médicas em todos os casos.

Para alanina transaminase, considerou-se que 100% dos pacientes realizarão consultas médicas e exames de AST, ALT, GGT, bilirrubina total e frações, proteínas totais e frações, fosfatase alcalina e coagulograma. Além disso, estimou-se que 70% dos pacientes realizarão ultrassonografia de abdômen total, 50% tomografia computadorizada e 10% terão necessidade de biópsia.

Para hepatite medicamentosa, considerou-se que 80% dos pacientes farão acompanhamento ambulatorial, 15% em pronto-socorro e 5% serão hospitalizados.

Para neuropatia periférica, a intervenção consiste em duas consultas médicas e uma eletroneuromiografia. Para dor articular, duas consultas médicas em 100% dos casos, duas ultrassonografias em 60%, e duas ressonâncias magnéticas em 20%. Para perda de memória, duas consultas médicas em todos os casos e duas ressonâncias magnéticas em 20% dos casos.

Dos pacientes que apresentam prurido, estimou-se que 98% farão acompanhamento ambulatorial e 2% em pronto socorro. Dos que apresentam epigastralgia, essas proporções são de 90% e 10%, respectivamente.

Os custos do manejo de um episódio de cada evento adverso estão sumarizados na Tabela 8.

Tabela 8 Custo do tratamento de eventos adversos

Evento Adverso	Custo por episódio	
Alanina transaminase grau ≥ 3	R\$	1.472,83
Hepatite	R\$	2.179,09
Rash ≥ 2	R\$	70,66

Neuropatia Periférica ≥ 2	R\$	868,68
Acne	R\$	141,32
Edema	R\$	70,66
Prurido	R\$	149,61
Espigastralgia	R\$	955,44
Dor articular	R\$	859,43
Perda de memória	R\$	644,79

6.1.1 Número de Beneficiários do Sistema de Saúde Suplementar

O número de pacientes elegíveis ao teste para cada uma das populações foi calculado através do método epidemiológico. Os dados demográficos dos beneficiários do sistema foram extraídos da ANS. Em março de 2018, o sistema possuía 47.435.915 beneficiários e uma taxa de crescimento anual de 0,30%. Desta forma, estimou-se o número anual de beneficiários para o período de 2020 a 2024¹⁷.

6.1.2 Pacientes HIV positivos

Métodos

Segundo o Ministério da Saúde, a taxa de prevalência na população brasileira se manteve estável desde 2004 em 0,6%¹⁸. A estimativa do número de pacientes HIV positivos elegíveis para o teste de ILTB no Sistema de Saúde Suplementar foi realizada a partir da projeção da taxa de prevalência no número de beneficiários a cada ano. Além disso, foi aplicada a taxa de 46,3%, referente à proporção de pacientes com HIV que apresentam a contagem de CD4⁺ > 350¹⁹.

Considerou-se o *market share* progressivo para a incorporação em cinco anos e a modelagem de uso de recursos e custos descritas na análise de custo-efetividade para o cálculo do impacto orçamentário da incorporação de IGRA.

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística para avaliar a robustez do modelo. Os custos de IGRA, PPD, quimioprofilaxia secundária, tratamento de TB, complicações da TB e o número de casos de HIV detectados por ano foram variados em $\pm 20\%$.

Resultados

Estimou-se que um total de 132.569 pacientes seriam elegíveis para o teste de ILTB em 2020, chegando a 134.167 em 2024.

O impacto orçamentário da incorporação de IGRA para o diagnóstico de ILTB em pacientes HIV positivos, no Sistema de Saúde Suplementar completo, seria de R\$ 9.035.664 no primeiro ano e chegaria a R\$ 45.722.904 (Figura 1).

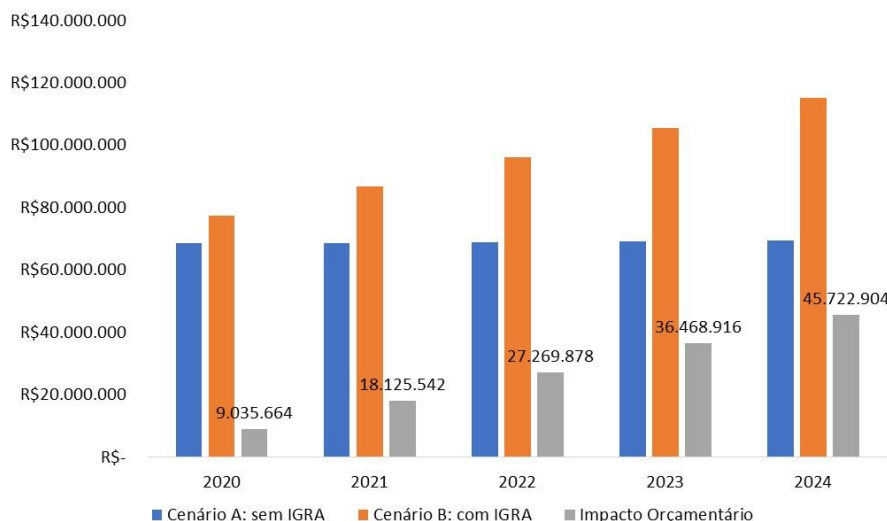


Figura 1. Impacto orçamentário da incorporação de IGRA para pacientes com HIV.

De acordo com a análise de sensibilidade, os parâmetros que mais direcionaram o resultado da análise foram o número de novos casos de HIV e o custo de IGRA (Figura 2).

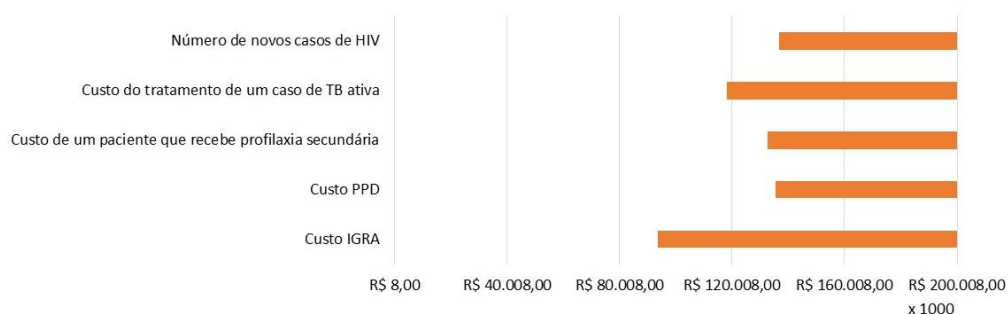


Figura 2. Análise de sensibilidade para o subgrupo HIV

6.1.3 Pacientes com doença renal avançada em hemodiálise

Métodos

Moura e colaboradores analisaram a quantidade de pacientes com doença renal avançada que realizaram diálise pelo SUS entre janeiro de 2000 e dezembro de 2012. Foi calculada uma prevalência anual de 11,34 pacientes a cada 100 mil habitantes e uma incidência de 53,83 casos/100 mil²⁰. Uma vez que não foram encontrados dados na literatura que reportassem a realidade no Sistema de Saúde Suplementar, essas taxas foram aplicadas ao número de beneficiários no período de 2020 a 2024 para estimar a quantidade de pacientes elegíveis ao teste de ILTB.

Considerou-se o *market share* progressivo para a incorporação em cinco anos e a modelagem de uso de recursos e custos descritas na análise de custo-efetividade para o cálculo do impacto orçamentário da incorporação de IGRA.

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística para avaliar a robustez do modelo. Os custos de IGRA, PPD, quimioprofilaxia secundária e tratamento de TB foram variados em $\pm 20\%$. As taxas de prevalência (53,023-58,621) e incidência (10,512-12,587) foram variadas segundo seus intervalos de confiança²⁰.

Resultados

Estimou-se que um total de 31.100 pacientes seriam elegíveis para o teste de ILTB em 2020, chegando a 31.475 em 2024.

A incorporação do teste IGRA para pacientes com doença renal no Sistema Suplementar de Saúde tem o potencial de gerar economia ao sistema, sendo que essa economia se inicia com cerca de R\$ 840 mil no primeiro ano, chegando a R\$ 4.273.509 no quinto ano (Figura 3).

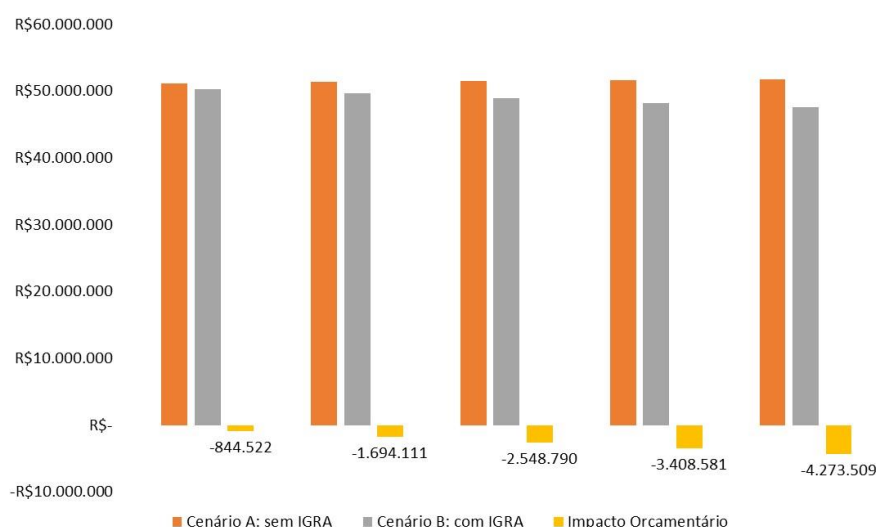


Figura 3. Impacto orçamentário da incorporação de IGRA para pacientes com doença renal.

De acordo com a análise de sensibilidade, os parâmetros que mais direcionaram o resultado da análise foram o custo de IGRA e o custo de um paciente que recebe profilaxia secundária (Figura 4).

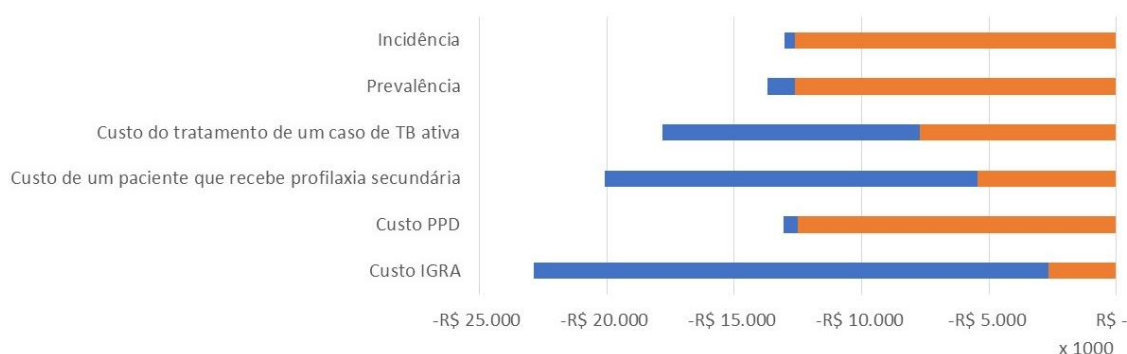


Figura 4. Análise de sensibilidade para o subgrupo Doença Renal

6.1.4 Pacientes com doenças reumatológicas em tratamento com medicamentos imunobiológicos

Métodos

De acordo com o Registro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas, em 2014 um total de 2.464 pacientes estavam em tratamento com medicamentos biológicos no Brasil, o que representa uma prevalência de 1,22 paciente a cada 100 mil habitantes^{21,22}. Para a estimativa de pacientes no Sistema de Saúde Suplementar, aplicou-se esta prevalência ao número de beneficiários.

Considerou-se o *market share* progressivo para a incorporação em cinco anos e a modelagem de uso de recursos e custos descritas na análise de custo-efetividade para o cálculo do impacto orçamentário da incorporação de IGRA.

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística para avaliar a robustez do modelo. Os custos de IGRA, PPD, quimioprofilaxia secundária e tratamento de TB e o número de pacientes em tratamento foram variados em $\pm 20\%$.

Resultados

Estimou-se que, em 2020, um total de 580 serão elegíveis para o teste com ILTB, podendo chegar a 587 em 2024.

A incorporação do teste IGRA para pacientes com artrite reumatoide tratados com biológicos no Sistema Suplementar de Saúde tem o potencial de gerar economia ao sistema, sendo que essa economia se inicia com cerca de R\$ 19 mil no primeiro ano, chegando a R\$97 mil no quinto ano (Figura 5).

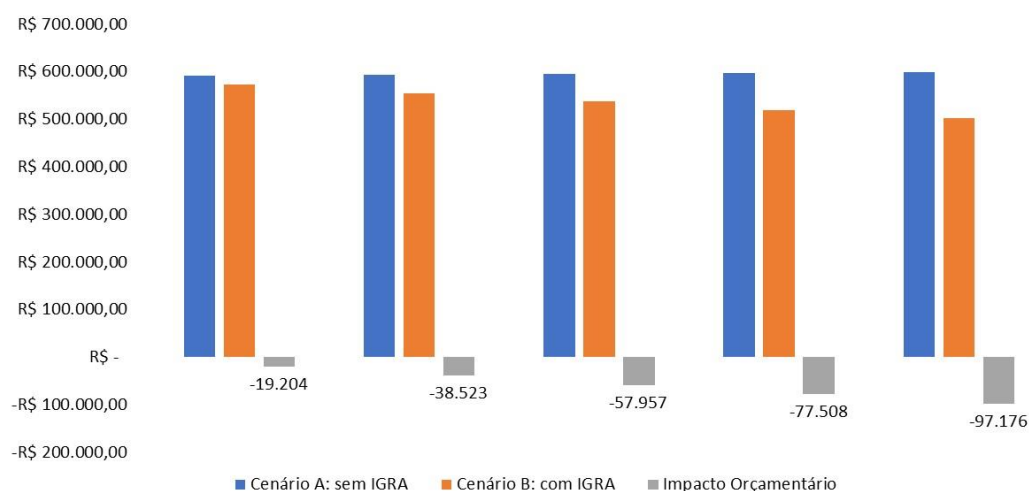


Figura 5. Impacto orçamentário da incorporação de IGRA para pacientes com artrite reumatoide.

De acordo com a análise de sensibilidade, os parâmetros que mais direcionaram o resultado da análise foram o custo de um paciente que recebe profilaxia secundária e o custo de IGRA (Figura 6).

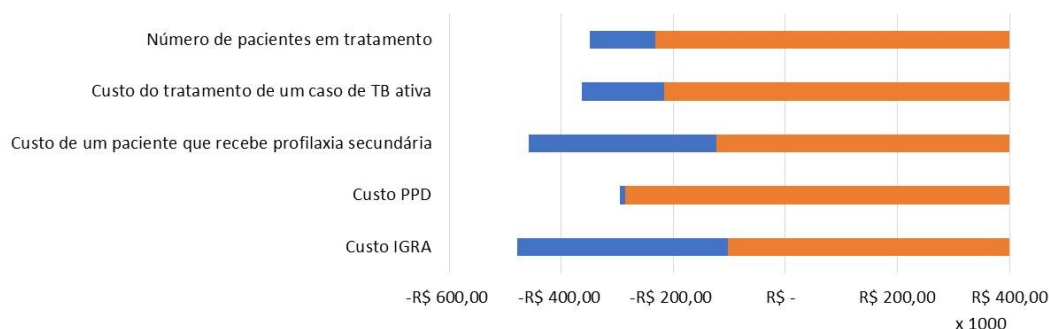


Figura 6. Análise de sensibilidade para o subgrupo Doenças Reumatológicas

7.4 Conclusões

Levando em consideração o caso base, ou seja, o custo para evitar um caso de tuberculose ativa, o uso de IGRA se mostrou dominante em pacientes com doença renal e pacientes com artrite reumatoide em tratamento com imunobiológicos. Esse resultado mostra que, ao apresentar maior valor preditivo positivo e negativo nessas populações, o uso de IGRA é responsável por menores custos de tratamento e maior efetividade (maior número de casos de TB ativa evitados).

Para pacientes com HIV, o custo para evitar um caso de tuberculose ativa é de proximadamente R\$26 mil. No entanto, quando analisamos um cenário alternativo em que a medida de desfecho é o número de casos falso-negativos, a RCEI custa cerca de R\$ 900. Ou seja, R\$ 900 reais são pagos para evitar um caso de falso negativo, caso esse que não receberia tratamento para TB latente e teria não apenas o potencial de desenvolver tuberculose ativa e suas complicações, como o potencial de infectar outras pessoas. Sabendo que a sensibilidade de PPD em pacientes com HIV é prejudicada, como observada no estudo de Santini (2011)²³, o uso de um teste que previna a ocorrência de falso diagnóstico negativo nessa população é essencial.

A análise de impacto orçamentário não deve ser interpretada de maneira isolada, mas em conjunto com a análise de custo efetividade. O uso de IGRA em pacientes com HIV acarreta em um aumento de custo para o sistema de saúde, embora esse aumento seja acompanhado de aumento de benefício clínico. O uso de IGRA em pacientes com doença renal e utilizando imunobiológicos para artrite reumatoide tem o potencial de gerar economia ao sistema de saúde.

Importante notar que o modelo não leva em consideração a taxa de retorno de pacientes para a medição de PPD. Tal dado poderia resultar em maiores benefícios e maior economia à análise realizada.

2 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 enduração cutânea e necessidade de duas etapas para conclusão do exame²⁴⁻²⁹.

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 diretrizes³⁰⁻³².

De acordo com a revisão sistemática realizada, os testes IGRA demonstraram superioridade em relação ao PPD na predição do desenvolvimento de TB ativa^{25,26,33,34}. Em três^{26,33,34} 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^{25,35} 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.

3 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2011.
2. 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>
3. Vieira DEO, Gomes M. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2008 Dec [cited 2018 Nov 23];34(12):1049–55. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132008001200010&lng=pt&tlng=pt
4. SINAN. TabNet Win32 3.0: TUBERCULOSE - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 20]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tubercbr.def>
5. Conde MB, Melo FAF de, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin P de TR, et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2009 Oct [cited 2018 Nov 20];35(10):1018–48. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132009001000011&lng=pt&tlng=pt
6. Gusmão Filho FAR de, Marques-Dias MJ, Marques HH de S, Ramos SRT da S. Tuberculose do sistema nervoso central em crianças: 2. Tratamento e evolução. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [Internet]. 2001 Mar [cited 2018 Nov 20];59(1):77–82. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2001000100016&lng=pt&tlng=pt
7. Silva DR, Gazzana MB, Dalcin P de TR. Tuberculose grave com necessidade de internação em UTI. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2012 Jun

[cited 2018 Nov 20];38(3):386–94. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132012000300015&lng=pt&tlng=pt

8. Denning D, Pleuvry A, Cole D. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2011 Dec;89(12):864–72.
9. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. Nódulo intracavitário em tuberculose em atividade: diagnóstico diferencial de aspergiloma. *J Bras Pneumol*. 2015;41(6):562–3.
10. Ruiz Júnior RL, Oliveira FHS de, Piotto BLB, Muniz FA e S de SL, Cataneo DC, Cataneo AJM. Tratamento cirúrgico de aspergiloma pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2010 Dec [cited 2018 Nov 20];36(6):779–83. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010000600016&lng=pt&tlng=pt
11. Dasbach EJ, Davies GM, Teutsch SM. Burden of Aspergillosis-Related Hospitalizations in the United States. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2018 Nov 20];31(6):1524–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/317487>
12. Da Cruz R, Vieira A, Fregona G, Palaci M, Dietze R, Leonor E, et al. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo Epidemiological Profile of Multidrug-Resistant Tuberculosis cases in Espírito Santo [Internet]. Vol. 10, *Rev Bras Epidemiol*. 2007 [cited 2018 Nov 20]. Available from: https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rbepid/v10n1/06.pdf
13. Marsico GA. Tratamento cirúrgico da tuberculose pulmonar multirresistente. Surgical treatment of multidrug resistant pulmonary tuberculosis [Internet]. Vol. 18, *Pulmão RJ*. 2009 [cited 2018 Nov 20]. Available from: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2009/n_01/07.pdf
14. Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). 2016.
15. Crefito. Referencial Nacional de Procedimentos Fisioterapêuticos [Internet].

2018 [cited 2018 Jul 10]. Available from:
<http://www.crefito10.org.br/conteudo.jsp?ids=57>

16. Brasil. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da Saúde. 2018. 49.
17. ANS. TabNet Linux 2.7: Beneficiários por UFs, Regiões Metropolitanas (RM) e Capitais.
18. Secretaria de Vigilância em Saúde-Ministério da Saúde-Brasil. Boletim Epidemiológico. Aids no Brasil: epidemia concentrada e estabilizada em populações de maior vulnerabilidade [Internet]. 2012 [cited 2018 Nov 20]. Available from: <http://www.scielo.br/>
19. Valentini MB, de Toledo MLG, Fonseca MO, Thiersch LMS, de Toledo ISB, Machado FCJ, et al. Evaluation of late presentation for HIV treatment in a reference center in Belo Horizonte, Southeastern Brazil, from 2008 to 2010. The Brazilian Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2015 May [cited 2018 Nov 20];19(3):253–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1413867015000574>
20. de Moura L, Prestes IV, Duncan BB, Thome FS, Schmidt MI. Dialysis for end stage renal disease financed through the Brazilian National Health System, 2000 to 2012. BMC Nephrology [Internet]. 2014 Dec 9 [cited 2018 Nov 22];15(1):111. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25008169>
21. BiobadaBrasil. Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas. 2014.
22. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população [Internet]. 2017 [cited 2017 Feb 8]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>
23. 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>
24. 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>
25. 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>
 26. 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>
 27. 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>
 28. 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>
 29. 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>
 30. OMS. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 2018.
 31. 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>
32. 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
 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>
 34. 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>
 35. 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>