

São Paulo, 21 de Fevereiro de 2020.

Ofício nº 289/2020/SBPC.

A Conitec
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
Ministério da Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, 8º Andar
CEP: 70.058-900 - Brasília – DF

Assunto: Solicitação de Avaliação para Incorporação – Teste de Liberação Interferon-Gama (IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imuno comprometidos.

À Comissão,

Solicitamos que a Conitec avalie o Dossiê do Teste de Liberação Interferon-Gama (IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos, nos moldes do Decreto nº 7.646, de 21 de Dezembro 2011, dada a importância da incorporação de tecnologias alternativas a testagem da tuberculose latente no Brasil.

Sem mais, em nome da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica me coloco à disposição para eventuais esclarecimentos.

Atenciosamente,



DR. ALVARO PULCHINELLI JR
Diretor Científico
SBPC (Sociedade Brasileira de Patologia Clínica)

CONFERE COM O ORIGINAL

Ministério da Saúde Data: 15/03/2020

NUP: 25000.034555/2020-29

Assinatura do servidor: Dameusa

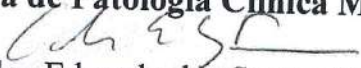
Matrícula: 1800306 Fl (s)/Vol (s): 1/2

PROCURAÇÃO

Pelo presente instrumento particular de procuração, **SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLINICA/MEDICINA LABORATORIAL**, com sede na Rua Dois de dezembro nº 78, salas 909, Largo do Machado - Rio de Janeiro - RJ, inscrita no CNPJ/MF sob o número 34.265.017/0001-92, neste ato representado por seu Presidente **Carlos Eduardo dos Santos Ferreira**, brasileiro, medico, portador da Carteira de Identidade nº 24355256, expedida pelo SSP/SP, inscrito no CPF sob nº 032.952.297-32, residente e domiciliado na Alameda dos Jurupis, 777, Apto. 242, Indianópolis, São Paulo/SP, CEP 04088-002, nomeia e constitui como seu procurador **ALVARO PULCHINELLI JUNIOR**, brasileiro, médico, portador da carteira de identidade nº 18875085, expedida pelo SSP/SP, inscrita no CPF nº 136.769.178-80, residente na Rua Evangelina, 1261, Apto 116, Vila Carrão, São Paulo/SP, para o fim específico de representar a outorgante junto à **COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS - CONITEC** concedendo-lhe os poderes específicos para interagir, representar, apresentar defesas, apresentar documentos, peticionar, requerer certidões, podendo requerer análise, impugnar, recorrer, examinar, assinar, ter vista, ainda, transigir, desistir, acordar, receber e dar quitação, firmar compromissos, praticando em ambos os casos, todos os atos necessários ao fiel cumprimento deste mandato, especificamente, para representar os interesses da **Outorgante**.

Rio de Janeiro, 06 de março de 2020

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica Medicina Laboratorial


Carlos Eduardo dos Santos Ferreira
Presidente



Gestão Eletrônica de Processos de Incorporação de Tecnologias no SUS

Data: 06/03/2020

Hora: 15:21:46

Resumo Proposta de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS - Produto em Saúde

Versão: 1.6.4 (atualizada em 10/07/2018)

Os dados do formulário foram armazenados com sucesso! Anote o **código de submissão** informado abaixo para acessos posteriores

Para submeter a solicitação para a avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (CONITEC), este formulário deverá ser **impresso, assinado e protocolizado** no Apoio da Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde, **juntamente com:**

- Documento Principal - impresso e cópia digitalizada;
- Textos completos dos artigos científicos referenciados - apenas em meio digital;
- Documentos contendo os artigos em língua estrangeira, exceto inglês e espanhol, com tradução juramentada para o português.

Somente após a protocolização dos documentos no Ministério da Saúde, terá início o processamento da solicitação

A situação da avaliação dessa proposta pela CONITEC poderá ser acompanhada em:
<http://conitec.gov.br/index.php/tecnologias-em-avaliacao>

Obs.: Após a submissão da solicitação para avaliação da CONITEC, favor não alterar o formulário, pois as alterações realizadas não serão consideradas para avaliação

CÓDIGO DE SUBMISSÃO

MGE4NDNjOD

I) INFORMAÇÕES SOBRE O PROPONENTE

1) PROPONENTE

Pessoa Jurídica

2) NOME DO RESPONSÁVEL PELA PROPOSTA

Alvaro Pulchinelli Júnior

2.1) TIPO DE INSTITUIÇÃO

Sociedade médica

2.2) NOME DA INSTITUIÇÃO

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLINICA/MEDICINA LABORATORIAL

2.3) NOME DO REPRESENTANTE LEGAL

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLINICA/MEDICINA LABORATORIAL

2.4) CNPJ

34.265.017/0001-92

3) FORMAÇÃO PROFISSIONAL

MEDICO

4) NATUREZA DO NEGÓCIO

SOCIEDADE CIVIL SEM FINS LUCRATIVOS

5) LOGRADOURO

RUA DOIS DE DEZEMBRO SALAS 909 E 910 78 - LGO DO MACHADO

6) CEP

22.220-040

7) ESTADO

RIO DE JANEIRO

8) MUNICÍPIO

RIO DE JANEIRO

9) FONE

(21) 3077-1400

10) FAX

(21) 3077-1400

11) E-MAIL

gerencia.adm@sbpc.org.br



II) DECLARAÇÃO DE ENTREGA DA DOCUMENTAÇÃO EXIGIDA**1) CÓPIA DO CONTRATO SOCIAL OU DA ATA DE CONSTITUIÇÃO DA EMPRESA**[download](#)**2) INSTRUMENTO JURÍDICO (DOCUMENTAÇÃO) QUE COMPROVE A REPRESENTAÇÃO LEGAL, AUTENTICADA EM CARTÓRIO**[download](#)**3) DOCUMENTO PRINCIPAL IMPRESSO E EM CÓPIA DIGITALIZADA (CD,DVD OU MEMÓRIA USB)**[download](#)**4) OS SEGUINTE ITENS COMPÕEM O DOCUMENTO PRINCIPAL**

- 4.1) Descrição da doença/condição de saúde relacionada à utilização da tecnologia
- 4.2) Descrição da tecnologia
- 4.3) Descrição das evidências científicas da tecnologia (eficácia, efetividade, acurácia e segurança) comparada à(s) disponível(s) no SUS - Revisão Sistemática ou Parecer Técnico-Científico
- 4.4) Estudo de avaliação econômica - custo-efetividade, custo-qualidade, custo-minimização ou custo-benefício - na perspectiva do SUS
- 4.5) Análise de impacto orçamentário
- 4.6) Referências bibliográficas
- 4.7) Anexo (cópia da bula ou instrução de uso aprovada na ANVISA)

5) TEXTOS COMPLETOS DOS ESTUDOS CIENTÍFICOS REFERENCIADOS

SIM

6) DOCUMENTOS CONTENDO OS ARTIGOS EM LÍNGUA ESTRANGEIRA COM TRADUÇÃO JURAMENTADA PARA O PORTUGUÊS (EXCETO INGLÊS E ESPANHOL):

- NÃO SE APLICA



III) RESUMO EXECUTIVO**1) TIPO DE SOLICITAÇÃO**

Produto em Saúde

2) MOTIVO DA SOLICITAÇÃO

Incorporação

3) TEMA DA SAÚDE

Infectologia

4) INFORMAÇÕES SANITÁRIAS DO PRODUTO (ANVISA)

4.1.1) NÚMERO DO REGISTRO

10322250071

4.1.1.1) NOME DA TECNOLOGIA

QuantiFERON®-TB GOLD Plus (QFT® Plus)

4.1.2) DATA DE VALIDADE

05/09/2026

4.1.3) NOME COMERCIAL DA TECNOLOGIA NO BRASIL

QuantiFERON®-TB GOLD Plus

4.1.4) CNPJ DO DETENTOR DO REGISTRO

01.334.250/0001-20

4.1.5) NOME DO DETENTOR DO REGISTRO

QIAGEN BIOTECNOLIGIA BRASIL LTDA.

4.1.6) DETENTOR E FABRICANTE SÃO DIFERENTES

NÃO

4.1.6.1) CNPJ DO FABRICANTE**4.1.6.2) NOME DO FABRICANTE****4.1.7) INDICAÇÕES/USOS APROVADOS PELA ANVISA**

Identificação de infecção latente de tuberculose.

4.2.1) NÚMERO DO REGISTRO

80102512117

4.2.1.1) NOME DA TECNOLOGIA

MYCOBACTERIUM

4.2.2) DATA DE VALIDADE

17/09/2028

4.2.3) NOME COMERCIAL DA TECNOLOGIA NO BRASIL

T-SPOT® TB

4.2.4) CNPJ DO DETENTOR DO REGISTRO

04.718.143/0001-94

4.2.5) NOME DO DETENTOR DO REGISTRO

VR MEDICAL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS MÉDICOS LTDA

4.2.6) DETENTOR E FABRICANTE SÃO DIFERENTES

SIM

4.2.6.1) CNPJ DO FABRICANTE

04.718.143/0001-94

4.2.6.2) NOME DO FABRICANTE

OXFORD IMMUNOTEC LIMITED

4.2.7) INDICAÇÕES/USOS APROVADOS PELA ANVISA

Identificação de infecção latente de tuberculose

5) NATUREZA DA TECNOLOGIA

Diagnóstico

6) TIPO DE PRODUTO/EQUIPAMENTO

Produto para diagnóstico de uso in-vitro

7) CARACTERIZAÇÃO DA TECNOLOGIA QUANTO À SUA UTILIZAÇÃO

Descartável

7.1) Especificar**8) A TECNOLOGIA POSSUI ACESSÓRIOS OPCIONAIS?**

NÃO

8.1) LISTAR OS ACESSÓRIOS E INDICAR SE SERÃO REUTILIZÁVEIS OU DE USO ÚNICO

9) O EQUIPAMENTO É PASSÍVEL DE UPGRADE E UPDATE?

SIM

9.1) Justifique

Novas versões do teste

10) A TECNOLOGIA REQUER CAPACITAÇÃO E HABILITAÇÃO PARA SUA APLICAÇÃO?

SIM

10.1) QUAL É A CARGA HORÁRIA MÉDIA ESTIMADA PARA A CAPACITAÇÃO

Média de 8h de treinamento

10.2) QUE PROFISSIONAIS PRECISAM ESTAR ENVOLVIDOS

Profissionais que realizaram o teste, como médicos, técnicos de enfermagem, enfermeiros, biomédicos, biólogos, farmacêuticos, entre outros.

11) A TECNOLOGIA OFERECE ALGUM RISCO ASSOCIADO AO SEU USO? NÃO

11.1) QUE TIPO DE RISCO?

11.2) DESCRIÇÃO DO RISCO?

12) PROTEÇÕES PATENTÁRIAS DA TECNOLOGIA NO BRASIL E RESPECTIVAS VALIDADES:

Informação sigilosa.

13) EXISTE ASSOCIAÇÃO DO PRODUTO SOLICITADO COM OUTRAS TECNOLOGIAS? NÃO

14) INDICAÇÃO PROPOSTA PARA O SUS:

Identificação de infecção latente de tuberculose em pacientes imunocomprometidos.

15) EXISTE ALGUM PROCEDIMENTO NECESSÁRIO PARA O USO DA TECNOLOGIA EM QUESTÃO?

NÃO

15.1) ESTE PROCEDIMENTO JÁ ESTÁ INCORPORADO NO SUS?

15.2) INFORMAR O CÓDIGO SIGTAP

16) FASE OU ESTÁGIO DA DOENÇA / CONDIÇÃO DE SAÚDE EM QUE A TECNOLOGIA SERÁ UTILIZADA (SUBPOPULAÇÃO DE INTERESSE)

Deteção de infecção latente de tuberculose.

17) INDICAÇÃO DA ESTIMATIVA DE VIDA ÚTIL OU HORAS DE USO ESTIMADAS DA TECNOLOGIA

O teste de QuantiFERON é um consumível, de uso único, formado por tubos e placas. De acordo com o fabricante, a vida útil dos componentes são: #622120 - QFT-Plus Kit ELISA (placas): 36 meses; #622526 - QFT-Plus tubes (50x TB1/TB2/Nil/Mit): 15 meses

18) CARACTERIZAÇÃO DA TECNOLOGIA EM RELAÇÃO À(S) ATUALMENTE UTILIZADA(S) NO SUS Alternativa: a tecnologia proposta é uma opção à(s) já utilizada(s) no SUS

18.1) ESPECIFICAÇÃO DA(S) TECNOLOGIA(S) JÁ EXISTENTE(S) NO SUS

Não se aplica

19) INDICAÇÃO DO VALOR AGREGADO / BENEFÍCIO ESPERADO (por exemplo: maior eficácia ou menor custo ou maior adesão etc) COM O USO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Extenso corpo de evidências mostra que pacientes imunocomprometidos podem se beneficiar do teste IGRA para detecção de ILTB, visto que o mesmo pode apresentar benefícios com relação à acurácia e capacidade de predição de desenvolvimento de TB ativa, em comparação ao PPD. Além disso, o teste IGRA apresenta menor influência no

grau de imunocomprometimento do paciente, em comparação ao PPD.

20) INFORMAÇÕES A RESPEITO DA NECESSIDADE DE USO DE OUTRAS TECNOLOGIAS DE APOIO, DE DIAGNÓSTICO OU TERAPÊUTICAS, NO CASO DA INCORPORAÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA, ESPECIFICANDO-AS E INDICANDO SE FAZEM PARTE DO ELENCO DO SUS

Para a realização do teste é necessária apenas a coleta de sangue total e a leitura da amostra por ELISA, procedimentos altamente conhecidos e difundidos no sistema de saúde.

21) DESCRIÇÃO DA NECESSIDADE DE ADEQUAÇÃO DE INFRAESTRUTURA PARA CORRETO UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA, *se houver*

Não há essa necessidade.

22) COMPARADOR PRINCIPAL

02.02.03.024-5 - INTRADERMORREACAO COM DERIVADO PROTEICO PURIFICADO (PPD)

23) AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS APRESENTADAS INCLUEM ESPECIFICAMENTE A SUBPOPLAÇÃO DE INTERESSE. JUSTIFIQUE Sim. A revisão sistemática foi desenvolvida para identificação de evidências clínicas em pacientes imunocomprometidos. Estudos desenvolvidos em pacientes imunocompetentes foram excluídos.

24) A(S) EVIDÊNCIA(S) CIENTÍFICA(S) FORAM APRESENTADA(S) NA FORMA DE
Revisão Sistemática

24.1) ESTUDO(S) NO(S) QUAL(IS) A(S) EVIDÊNCIA(S) CIENTÍFICA(S) É(SÃO) BASEADA(S)

- Estudo não randomizado
 - Estudo não controlado
 - Estudo observacional
 - Estudo de acurácia
 - Outros: Revisão sistemática seguida ou não por metanálise de estudos não randomizados.

25) TIPO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA REALIZADA

Custo-efetividade

25.1) MODELO UTILIZADO E ANÁLISE DE SENSIBILIDADE REALIZADA

Modelo híbrido contendo árvore de decisão e modelo de estados transicionais do tipo Markov. A análise de sensibilidade probabilística foi realizada por

25.2) UPLOAD DO ARQUIVO COM O MODELO E OS VALORES UTILIZADOS PARA O CÁLCULO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA [Modelos_Valores_Estudo.xlsx](#)

26) RAZÃO INCREMENTAL (custo-efetividade/custo-utilidade) OU DIFERENÇA DE VALOR (custo-minimização/custo-benefício)

Dominante ou variando de R\$12.888 a R\$ 24.194/casos de tuberculose ativa evitados

27) LISTAR PREÇO MÉDIO DA TECNOLOGIA E, SE FOR O CASO, TODOS OS SEUS ITENS COMPONENTES

87,81

28) VALOR PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO (R\$)

R\$ 61,69

29) ESTIMATIVA ANUAL DO NÚMERO DE PACIENTES QUE PODERÃO UTILIZAR A TECNOLOGIA NOS PRIMEIROS 5 ANOS (*especificar o valor a cada ano*)

1o ano - 852.778 2o ano - 859.068 3o ano - 865.153 4o ano - 871.015 5o ano - 876.654

30) ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIA NO SUS, NA ABORDAGEM EPIDEMIOLÓGICA PARA OS PRIMEIROS 5 ANOS DE UTILIZAÇÃO

1o ano - R\$ -1.844.110 2o ano - R\$ -10.381.976 3o ano - R\$ -24.657.977 4o ano - R\$ -43.873.148 5o ano - R\$ -67.414.980


IV) DATA E ASSINATURA

1) LOCAL (cidade - estado)

São Paulo

2) PREENCHER A DATA E ASSINAR AO LADO APÓS A IMPRESSÃO

06/03/2020



SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA
CLINICA/MEDICINA LABORATORIAL / Alvaro
Pulchinelli Júnior

SBPC MLSociedade Brasileira
de Patologia Clínica
Medicina LaboratorialRCPJ-RJ 03/02/2020-97
EDF.J45574GWK
fl.: 6/9

Membership

Advancing Patient Safety and
Healthcare Quality Globally

ATA DE VALIDAÇÃO DO PROCESSO ELEITORAL REGULAR E DE DIPLOMAÇÃO DOS ELEITOS PARA O BIÊNIO 2020/2021 OCORRIDOS NA AGO - ASSEMBLEIA GERAL ORDINÁRIA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML), REALIZADA EM 26 DE SETEMBRO DE 2019, NO CENTRO DE CONVENÇÕES SULAMÉRICA, CIDADE DO RIO DE JANEIRO, ESTADO DO RIO DE JANEIRO, SITUADO À AV. PAULO DE FRONTIN, CIDADE NOVA, 1, EM CONFORMIDADE COM OS §§ 1º E 2º, DO ART. 48, CAPÍTULO X, DO ESTATUTO SOCIAL VIGENTE DE 13 DE MAIO DE 2015.

A Assembleia Geral Ordinária (AGO) foi instalada no dia 26 de setembro de 2019, às 12 horas e 30 minutos, em segunda e última convocação, às 12 horas e 50 minutos, com o número de associados presentes, na Sala 08 do Centro de Convenções SulAmérica, cidade do Rio de Janeiro, Estado do Rio de Janeiro, situado à Av. Paulo de Frontin, Cidade Nova, 1, pelo presidente da SBPC/ML do Biênio 2018/2019, Dr. Wilson Shcolnik, atendendo ao disposto nos Art. 22, 23, 24 e 25 do Estatuto de 13/05/2015, em vigor, que procedeu a leitura do Edital de Convocação enviado aos associados através da publicação do Edital na Revista do 53º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica Medicina Laboratorial realizado no período de 24 a 27 de Setembro de 2019 e por correspondência eletrônica no dia 12 de agosto de 2019. Conforme o prescrito estatutariamente no Art. 23. Obedecendo ao disposto no Art. 25 e seu parágrafo único do estatuto, submeteu à sessão plenária os nomes dos associados titulares Dr. Adagmar Andriolo e Dr. Thales Gouveia Limeira, para comporem a Mesa dos Trabalhos na condição de, respectivamente, Presidente e Secretário. A Plenária aprovou, por unanimidade, as indicações. Estavam presentes, os sócios Titulares e Eméritos, conforme lista de presença anexa: Adagmar Andriolo, Alberto José da Silva Duarte, Alvaro Pulchinelli Junior, Álvaro Rodrigues Martins, Annelise Correa Wengerkievicz Lopes, Armando Alves da Fonseca, Carla Doerzapff Chaves, Carlos Alberto Franco Ballarati, Carlos Alberto Mayora Alta, Carlos Augusto Senne Soares, Carlos David Araujo Bichara, César Alex de Oliveira Galoró, Cláudia Maria Meira Dias, Eduardo Jorge Emery Carvalho Pinto, Eliane Dias Lustosa Cabral, Fábio Lima Sodrê, Fábio Vasconcellos Brazão, Flávio Ferraz de Paes Alcântara, Félix Pedro Dinis Pinto, Guilherme Ferreira de Oliveira, Gustavo Aguiar Campana, Gustavo Bruniera Peres Fernandes, Ismar Venâncio Barbosa, Jacqueline Harouche Rodrigues da Fonseca, João Carlos de Campos Guerra, João Guilherme de Almeida Prado Franceschini, João Tadeu Damian Souto, Kaline Maria Nogueira de Lucena Fonseca, Leonardo de Souza Vasconcellos, Lucia Helena Cavalheiro Villela, Luisane Maria Falcí Vieira, Marcelo Henrique Wood Faulhaber, Maria Elizabeth Mendes, Marilene Rezende Melo, Nairo Massakazu Sumita, Natasha Shhessarenko, Nelcivone Soares de Melo, Nilson José Moral, Paula Fernandes Távora, Paulo Sérgio Roffe Azevedo, Raimundo Tadeu Pires Sobreira, Silvana Maria Eloi Santos, Thales Gouveia Limeira, Ulisses Antônio Cota, Wilson Shcolnik. Após os debates dos demais itens da pauta previstos no Edital de convocação, o Presidente da AGO, dando prosseguimento à Ordem do Dia, em seu item 6, convocou o plenário para a realização das Eleições de 2019, para a Diretoria Plena e o Conselho Fiscal, na forma do § 4º do Art. 47, capítulo X, do Estatuto em vigor, por aclamação da Chapa 1, única inscrita para as

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial

Rua Dois de Dezembro, 78 sala 909 - Catete - Rio de Janeiro - 22220-040

Tel.: (21) 3077-1400 - Fax: (21) 2205-3386 - DDG: 0800-023-1575

CNPJ: 34.265.017/0001-92
website: <http://www.sbpc.org.br>
e-mail: sbpc@sbpc.org.br

AAA 17684405

SBPC ML

Sociedade Brasileira
de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial

RCPJ-RJ 03/02/2020-77
EDFJ45574GWK
fl.: 7/9

Membership

Advancing Patient Safety and
Healthcare Quality Globally



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

eleições para o biênio 2020/2021. O Plenário foi então convidado a se manifestar e aclamou, por unanimidade, os componentes da Chapa 1 da Diretoria e do Conselho Fiscal para o biênio 2020/2021, aqui qualificados: **PRESIDENTE: CARLOS EDUARDO DOS SANTOS FERREIRA**, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-PI. 88231, RG Nº 243552567, CPF Nº 032.952.297-32, RESIDENTE E DOMICILIADO À ALAMEDA DOS JURUPIS, 777, APTO 242, INDIANÓPOLIS, SÃO PAULO/SP, CEP 04088-002; **VICE-PRESIDENTE: GUSTAVO AGUIAR CAMPANA**, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-SP 112181, RG Nº 26220938, CPF Nº 214.712.948-89, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA BARÃO DO TRIUNFO, 801, APTO 41, CAMPO BELO, SÃO PAULO/SP, CEP 04602-004; **DIRETOR DE ENSINO: LEONARDO DE SOUZA VASCONCELLOS**, BRASILEIRO, MÉDICO, CASADO, CRM-MG 36710, RG 4496274 SSP/PI, CPF Nº 032.285.206-41, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA NUNES VIEIRA, 436, APTO 803, BLOCO B, SANTO ANTÔNIO/BH, CEP 30350-120; **DIRETOR ADMINISTRATIVO FINANCEIRO: FÁBIO VASCONCELLOS BRAZÃO**, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-PA 5212, RG Nº 1308081 SSP/PA, CPF Nº 332.110.512-87, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA CONSELHEIRO FURTADO, 2818, APTO 18, CREMAÇÃO, BELÉM/PA, CEP 66063-060; **DIRETOR ACREDITAÇÃO E QUALIDADE: GUILHERME FERREIRA DE OLIVEIRA**, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-MG 25082, RG Nº 4219972 SSP/MG, CPF Nº 580.233.216-68, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA JOÃO MIGUEL HUEB, 339, CASA, PARQUE SÃO GERALDO, UBERABA/MG; CEP 38030-010; **DIRETOR DE COMUNICAÇÃO E MARKETING: ANELISE CORREA WENGERKIEVICZ LOPES**, BRASILEIRA, CASADA, MÉDICA, CRM 131169, RG Nº 3459335, CPF Nº 039.562.319-70, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA JOÃO CARVALHO, 101, APTO 1001, AGRONÔMICA, FLORIANÓPOLIS/SC, CEP 88025-010; **DIRETOR CIENTÍFICO: ÁLVARO PULCHINELLI JUNIOR**, BRASILEIRO, DIVORCIADO, MÉDICO, CRM-SP 86420, RG Nº 18875085 SSP/SP, CPF Nº 136.769.178-80, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA EVANGELINA, 1261, APTO 116, VILA CARRÃO, SÃO PAULO/SP, CEP 03421-000; **PRESIDENTES REGIONAIS: REGIÃO NORTE: PARÁ: PAULO SERGIO ROFFÉ AZEVEDO**, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-PA 1091, RG Nº 74342 SSP/PA, CPF Nº 008.451.242-34, RESIDENTE E DOMICILIADO À AVENIDA BRAZ DE AGUIAR, 99, NAZARÉ, BELÉM/PA, CEP 66035-385; **REGIÃO SUDESTE: ESPÍRITO SANTO: THALES GOUVEIA LIMEIRA**, BRASILEIRO, SOLTEIRO, MÉDICO, CRM-ES 913311500, RG Nº 214322-ES, CPF Nº 379.552.337-00, RESIDENTE E DOMICILIADO À AVENIDA CÉSAR HILAL, 1:181, APTO 502, PRAIA DO SUÁ, VITÓRIA-ES, CEP: 29056-912; **MINAS GERAIS: LUISANE MARIA FALCI VIEIRA**, BRASILEIRA, SOLTEIRA, MÉDICA, CRM-MG 18860, RG Nº 1747707 SSP/MG, CPF Nº 662.732.856-91, RESIDENTE E DOMICILIADA RUA CARIJÓS, 150, 6 ANDAR, CENTRO, BELO HORIZONTE/MG, CEP 30120-060; **RIO DE JANEIRO: HELIO MAGARINOS TORRES FILHO**: BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-SP Nº 52.47173-0, RG Nº 44515625 SSP/SP, CPF Nº 276.798.377-91, RESIDENTE E DOMICILIADO À AVENIDA DAS AMÉRICAS, 13331, BARRA DA TIJUCA RIO DE JANEIRO/RJ, CEP 22631-004; **SÃO PAULO CAPITAL: NAIRO MASSAKAZU SUMITA**, BRASILEIRO, SOLTEIRO, MÉDICO, CRM-SP 61649, RG Nº 12457965 SSP/SP, CPF Nº 106.002.828-05, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA BARBAQUÁ, 67, VILA ISABEL, SÃO PAULO/SP, CEP 02262-060; **SÃO PAULO INTERIOR: GABRIEL FRANCESCHI MARCHIORI**, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-SP 139609 RG Nº 32823703 SSP/SP, CPF Nº 293.559.488-67, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA JOSÉ VILLAGELIM JR, 59, CUMBUÍ, CAMPINAS/SP, CEP 13024-190; **REGIÃO NORDESTE: PARAÍBA: GILSON ESPINOLA GUEDES FILHO**, BRASILEIRO, MÉDICO, CASADO, CRM-PB 2946, RG Nº 327614 SSP/PB, CPF Nº 250.793.874-91,

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial

Rua Dois de Dezembro, 78 sala 909 - Catete - Rio de Janeiro - 22220-040

Tel.: (21) 3077-1400 - Fax: (21) 2205-3386 - DDG: 0800-023-1575

CNPJ: 34.265.017/0001-92
website: <http://www.sbpc.org.br>

e-mail: sbpc@sbpc.org.br

AAA 17684406

SBPC ML

Sociedade Brasileira
de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial

RCPJ-RJ 03/02/2020
EDFJ45574GWK
fl.: 8/9

Membership
Advancing Patient Safety and
Healthcare Quality Globally



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

RESIDENTE E DOMICILIADO À NA AVENIDA CAMILO DE HOLANDA, 564, CENTRO, JOÃO PESSOA/PB, CEP 58013-360; PIAUÍ: ANTONIO ALVES DE LOBÃO VERAS: BRASILEIRO, SEPARADO, MÉDICO, CRM 198-PI, RG N° 34483-PI, CPF N° 001.463.663-87, RESIDENTE E DOMICILIADO À AVENIDA NOSSA SENHORA DE FÁTIMA, 770, JÓQUEI, TERESINA/PI, CEP: 64048-180; RIO GRANDE DO NORTE: KALINE MARIA NOGUEIRA DE LUCENA FONSECA, BRASILEIRA, CASADA, MÉDICA, CRM-RN N° 2706, RG N° 595353 SSP-RN, CPF N° 553.205.384-72, RESIDENTE E DOMICILIADA À AVENIDA JOAQUIM MANOEL, 591, PETROPOLIS, NATAL/RN, CEP: 59012-330; BAHIA: FÁBIO LIMA SODRÉ, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-BA 18455, RG N° 05892409 SSP-BA, CPF N° 938.923.575-87, RESIDENTE E DOMICILIADO À AVENIDA SANTA LUZIA, 358, APTO 1502, HORTO FLORESTAL, SALVADOR/BA, CEP: 40295-050; REGIÃO SUL: SANTA CATARINA/PARANÁ: CARLOS ALBERTO MAYORA AITA, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-PR N° 22323, RG N° 6033265759 SSP/PR, CPF N° 550.639.770-59, RESIDENTE E DOMICILIADO À RODOVIA BR 376, 11313, CRUZEIRO, SÃO JOSÉ DOS PINHAIS-PR, CEP: 83010-500; RIO GRANDE DO SUL: GUSTAVO ADOLPHO MOREIRA FAULHABER: BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-RS 27480, RGN° 124530890, CPF N° 082.347.907-22, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA TOBIAS DA SILVA, 66, APTO 201, MOINHO DE VENTO, PORTO ALEGRE/RS, CEP 90570-020; REGIÃO CENTRO OESTE: DISTRITO FEDERAL: RAFAEL HENRIQUES JÁCOMO, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-DF 15.802, RG N° 1589124 SSP-DF, CPF N° 787.145.161-87, RESIDENTE E DOMICILIADO À QUADRA SMPW, Q25, CONJ. 04, LOTE 10, CASA F, SETOR DE MANSÕES PARK WAY, NÚCLEO BANDEIRANTES, BRASÍLIA/DF, CEP 71745-504; MATO GROSSO DO SUL: RENATO BICHAT PINTO DE ARRUDA, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-RJ 2996, RG N° 300386, CPF N° 544.086.101-78, RESIDENTE E DOMICILIADO À AVENIDA CALÓGERAS, 1143, CENTRO, CAMPO GRANDE/MS, CEP: 79004-383; MATO GROSSO: NATASHA SHLESSARENKO, BRASILEIRA, CASADA, MÉDICA, CRM-DF 2909, RG N° 346977 SSP-MT, CPF N° 453.453.841-34, RESIDENTE E DOMICILIADA À RUA 25 DE AGOSTO, 33, APTO 1801, DUQUE DE CAXIAS II, CUIABÁ/MT, CEP 78043-382; PRESIDENTE DO CONSELHO DE EX-PRESIDENTES: WILSON SHCOLNIK, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-RJ 52.34610-4, RG N° 3104122 IFF, CPF N° 320.963.807-15, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA PIAUÍ, 456, APTO 11, HIGIENÓPOLIS, SÃO PAULO/SP, CEP 0141-000; CONSELHO FISCAL - MEMBROS EFETIVOS: MARILENE REZENDE MELO, BRASILEIRA, VIÚVA, MÉDICA, CRM-SP 87817, RGN° 2249459 SSP-SP, CPF N° 042.384.948-49, RESIDENTE E DOMICILIADA À RUA MAESTRO ELIAS LOBO, 93, JARDIM PAULISTA, SÃO PAULO-SP, CEP: 01433-000; LUCIA HELENA CAVALHEIRO VILLELA, BRASILEIRA, VIÚVA, MÉDICA, CRM-RJ 52.48541-2, RG N° 2715653 IFF-RJ, CPF N° 388.333.797-87, RESIDENTE E DOMICILIADA À RUA GENERAL GLICERIO, 512, APTO 404, LARANJEIRAS, RIO DE JANEIRO/RJ, CEP 22245120; ISMAR VENÂNCIO BARBOSA, BRASILEIRO, DIVORCIADO, MÉDICO, CRM-RJ 52-23727-2, RG N° 2121583 IFF-RJ, CPF N° 303.102.027-87, RESIDENTE E DOMICILIADO À AVENIDA PAULA SOUSA, 351, APTO 1401, MARACANÃ, RIO DE JANEIRO/RJ, CEP: 20271-120; MEMBROS SUPLENTE: PAULA VIRGINIA BOTTINI, BRASILEIRA, SOLTEIRA, MÉDICA, CRM-SP 48770, RG N° 5884224 IFF-SP, CPF N° 025.112.698-64, RESIDENTE E DOMICILIADA À RUA CAPITÃO FRANCISCO DE PAULA, 52, APTO 42, CAPITÃO FRANCISCO DE PAULA, CAMPINAS/SP, CEP 13024-450; LEILA CARMO SAMPAIO RODRIGUES, BRASILEIRA, CASADA, MÉDICA, CRM-RJ 52.41967-4, RG N° 41865569 IFF, CPF N° 667.970.397-20, RESIDENTE E DOMICILIADA À RUA GENERAL MARIANTE, 98, APTO 201, LARANJEIRAS, RIO DE JANEIRO/RJ, CEP 22221-100; EDUARDO JORGE EMERY CARVALHO PINTO, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-RJ 5223019-8,

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial

Rua Dois de Dezembro, 78 sala 909 - Catete - Rio de Janeiro - 22220-040

Tel.: (21) 3077-1400 - Fax: (21) 2205-3386 - ODG: 0800-023-1575

CNPJ: 34.265.017/0001-92
website: <http://www.sbpc.org.br>

e-mail: sbpc@sbpc.org.br

AAA 17684407

SBPC ML

Sociedade Brasileira
de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial

RCPJ-RJ 03/02/2020
EDFJ45574GWK
fl.: 9/9

Membership

Advancing Patient Safety and
Healthcare Quality Globally



RG Nº 2353990 IFP, CPF Nº 276.798.377-91, RESIDENTE E DOMICILIADO À AVENIDA PAULA SOUSA, 351, APT.1103, MARACANÃ, RIO DE JANEIRO/RJ, CEP 20271-120;. Em seguida, na forma dos §§ 1º e 2º, do art. 48, do estatuto em vigor, validou-se o Processo Eleitoral Regular e a Diplomação dos Eleitos para o Biênio 2020/2021, por unanimidade. E nada mais havendo a ser tratado, o Presidente da AGO agradeceu a presença de todos, dando por encerrados os trabalhos da Assembleia Geral Ordinária da qual, EU, Thales Gouveia Limeira, Secretário, lavrei a presente Ata, assinada por mim, pelo Presidente da AGO e pelo Presidente eleito para o biênio 2020/2021.

São Paulo, 27 de setembro, de 2019.

Adagmar Andriolo

Presidente da Assembleia Geral Ordinária

Thales Gouveia Limeira
Secretário da Assembleia Geral Ordinária

Wilson Shcolnik
Presidente do Biênio 2018/2019

Carlos Eduardo Dos Santos Ferreira
Presidente Eleito para o biênio 2020/2019

157867-
AA310459

Cartório 6º Ofício de Notas

Recomendado por SEMELHANÇA DE FIRMAS de:
CARLOS EDUARDO DOS SANTOS FERREIRA

Rio de Janeiro, 9 de Janeiro, 2020

THIAGO DE SAUSTOS GUANABARINO - ESCRIVÃO

Empossado em 15/03/14

Seio: EDIG5998-RSO

consulte em <http://www3.trj.jus.br/sitepublico>

Cartório 6º Ofício de Notas
Rua Arroz Branco, 14, Lj. 1501, Centro, 20131-000, Rio de Janeiro, RJ, CEP: 22240-000
Tel: (21) 2500-0070

Recomendado por SEMELHANÇA DE FIRMAS de:
WILSON SHCOLNIK

Rio de Janeiro, 7 de Janeiro de 2020

Douglas Gerardi Mattias da Nascimento - Escrivão
Empossado em 03/03/14
Seio: EDIG57142-RUJ
Consulte em <http://www3.trj.jus.br/sitepublico>

Registro Civil de Pessoas Jurídicas
Comarca da Capital do Rio de Janeiro
Rua México, 148, 8º andar, Centro

CERTIFICO A AVERBAÇÃO NA MATRÍCULA, PROTOCOLO E DATA ABAIXO:
Matr.: 47080
201942171245076 - 03/02/2020
Empl.: 46.82 - Tributo: 16.97
Seio: EDFJ 45574 GWK
Consulte em <https://www3.trj.jus.br/sitepublico>
Verifique autenticidade em rcpj.rj.com.br ou pelo QRCode ao lado

Almir F. da Silva



Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial

Rua Dols de Dezembro, 78 sala 909 - Catete - Rio de Janeiro - 22220-040

Tel.: (21) 3077-1400 - Fax: (21) 2205-3386 - DDG: 0800-023-1575

CNPJ: 34.265.017/0001-92

website: <http://www.sbpc.org.br>

e-mail: sbpc@sbpc.org.br

AAA 17684406

ATA DE POSSE DOS MEMBROS DA DIRETORIA PLENA, EXECUTIVA E DO CONSELHO FISCAL ELEITOS PARA O MANDATO DO BIÊNIO DE 2020/2021 DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL.

NO DIA 01 JANEIRO DE 2020, EM CONSONÂNCIA COM A ÚLTIMA REUNIÃO DA DIRETORIA EXECUTIVA REALIZADA EM 13 DE DEZEMBRO DE 2019, DE ACORDO COM O ESTABELECIDO NO ART. 50, CAPÍTULO XI, DO ESTATUTO VIGENTE DE 13 DE MAIO DE 2015, DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA E MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML), FORAM EMPÓSADOS EM SEUS RESPECTIVOS CARGOS OS ASSOCIADOS MEMBROS TITULARES ELEITOS POR ACLAMAÇÃO NA CHAPA ÚNICA E IDENTIFICADA PELO NÚMERO 1 (UM) NA ASSEMBLEIA GERAL ORDINÁRIA DE 26 DE SETEMBRO DE 2019, (§4º, ART. 47), PARA O EXERCÍCIO DO MANDATO BIENAL DAS DIRETORIAS "EXECUTIVA", "PLENA" E DO "CONSELHO FISCAL", A SER INICIAR EM 01 DE JANEIRO DE 2020 E A TERMINAR EM 31 DE DEZEMBRO DE 2021 (ART. 51, CAPÍTULO XI) E OS QUAIS FORAM DIPLOMADOS, APÓS A VALIDAÇÃO DO PROCESSO ELEITORAL DO ANO DE 2019, NA ASSEMBLEIA GERAL ORDINÁRIA DE 26 DE SETEMBRO DE 2019, (§4º, ART. 48), A SEGUIR QUALIFICADOS: **PRESIDENTE: CARLOS EDUARDO DOS SANTOS FERREIRA**, BRASILEIRO, MÉDICO, CASADO, CRM-PI 88231, RG Nº 243552567, CPF Nº 032.952.297-32, RESIDENTE E DOMICILIADO À ALAMEDA DOS JURUPIS, 777, APTO 242, INDIANÓPOLIS, SÃO PAULO/SP, CEP 04088-002; **VICE-PRESIDENTE: GUSTAVO AGUIAR CAMPANA**, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-SP 112181, RG Nº 26220938, CPF Nº 214.712.948-89, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA BARÃO DO TRIUNFO, 801, APTO 41, CAMPO BELO, SÃO PAULO/SP, CEP 04602-004; **DIRETOR DE ENSINO: LEONARDO DE SOUZA VASCONCELLOS**, BRASILEIRO, MÉDICO, CASADO, CRM-MG 36710, RG 4496274 SSP/MG, CPF Nº 032.285.206-41, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA NUNES VIEIRA, 436, APTO 803, BLOCO B, SANTO ANTÔNIO/BH, CEP 30350-120; **DIRETOR ADMINISTRATIVO FINANCEIRO: FABIO VASCONCELLOS BRAZÃO**, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-PA 5212, RG Nº 1308081 SSP/PA, CPF Nº 332.110.512-87, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA CONSELHEIRO FURTADO, 2818, APTO 18, CREMAÇÃO, BELÉM/PA, CEP 66063-060; **DIRETOR ACREDITAÇÃO E QUALIDADE: GUILHERME FERREIRA DE OLIVEIRA**, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-MG 25082, RG Nº 4219972 SSP/MG, CPF Nº 580.233.216-68, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA JOÃO MIGUEL HUEB, 339, CASA, PARQUE SÃO GERALDO, UBERABA/MG, CEP 38030-010; **DIRETOR DE COMUNICAÇÃO E MARKETING: ANNELISE CORREA WENGERKIEVICZ LOPES**, BRASILEIRA, CASADO, MÉDICA, CRM 12400, RG Nº 3459335, CPF Nº 039.562.319-70, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA JOÃO CARVALHO, 101, APTO 1001, AGRONÔMICA, FLORIANÓPOLIS/SC, CEP 88025-010; **DIRETOR CIENTIFICO: ÁLVARO PULCHINELLI JUNIOR**, BRASILEIRO, MÉDICO, DIVORCIADO, CRM-SP 86420, RG Nº 18875085 SSP/SP, CPF Nº 136.769.178-80, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA EVANGELINA, 1261, APTO 116, VILA CARRÃO, SAO PAULO/SP, CEP 03421-000; **PRESIDENTES REGIONAIS: REGIÃO NORTE: PARÁ: PAULO SERGIO ROFFÉ AZEVEDO**, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-PA 1091, RG Nº 74342 SEGUP/PA, CPF Nº 008.451.242-34, RESIDENTE E DOMICILIADO À AVENIDA BRAZ DE AGUIAR, 99, NAZARÉ, BELÉM/PA, CEP 66035-385; **REGIÃO SUDESTE: ESPÍRITO SANTO: THALES GOUVEIA LIMEIRA**, BRASILEIRO, SOLTEIRO, MÉDICO, CRM-ES 2204, RG Nº 214322-ES, CPF Nº 379.552.337-00, RESIDENTE E DOMICILIADO À AVENIDA CÉSAR HILAL, 1.181, APTO 502, PRAIA DO SUÁ, VITÓRIA-ES, CEP: 29056-912; **MINAS GERAIS: LUISANE MARIA FALCI VIEIRA**, BRASILEIRA, MÉDICA, SOLTEIRA, CRM-MG 18860, RG Nº 1747707 SSP/MG, CPF Nº

SBPC MLSociedade Brasileira
de Patologia Clínica
Medicina LaboratorialRCPJ-RJ 03/02/2020-9
EDFJ45573PJG
fl. 2/4

Membership

Advancing Patient Safety and
Healthcare Quality Globally

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

662.732.856-91, RESIDENTE E DOMICILIADA RUA CARIJÓS, 150, 6 ANDAR, CENTRO, BELO HORIZONTE/MG, CEP30120-060; RIO DE JANEIRO: HELIO MAGARINOS TORRES FILHO: BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-SP Nº 52.47173-0, RGNº 44515625 SSP/SP, CPF Nº 828.837.507-34, RESIDENTE E DOMICILIADO À AVENIDA DAS AMÉRICAS, 13331, BARRA DA TIJUCA RIO DE JANEIRO/RJ, CEP22631-004; SÃO PAULO CAPITAL: NAIRO MASSAKAZU SUMITA, BRASILEIRO, SOLTEIRO, MÉDICO, CRM-SP 61649, RG Nº 12457965 SSP/SP, CPF Nº 106.002.828-05, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA BARBAQUÁ, 67, VILA ISABEL, SÃO PAULO/SP, CEP 02262-060; SÃO PAULO INTERIOR: GABRIEL FRANCESCHI MARCHIORI, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-SP 139609 RG Nº 32823703 SSP/SP, CPF Nº 293.559.488-67, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA JOSÉ VILLAGELIM JR, 59, CUMBUÍ, CAMPINAS/SP, CEP 13024-190; REGIÃO NORDESTE: PARAÍBA: GILSON ESPINOLA GUEDES FILHO, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-PB 2946, RG Nº 327614 SSP/PB, CPF Nº 250.793.874-91, RESIDENTE E DOMICILIADO À NA AVENIDA CAMILO DE HOLANDA, 564, CENTRO, JOÃO PESSOA/PB, CEP 58013-360; PIAUÍ: ANTONIO ALVES DE LOBÃO VERAS: BRASILEIRO, SEPARADO, MÉDICO, CRM-PI 198-PI, RG Nº 34483-PI, CPF Nº 001.463.663-87, RESIDENTE E DOMICILIADO À AVENIDA NOSSA SENHORA DE FÁTIMA, 770, JÓQUEI, TERESINA/PI, CEP:64048-180; RIO GRANDE DO NORTE: KALINE MARIA NOGUEIRA DE LUCENA FONSECA, BRASILEIRA, CASADA, MÉDICA, CRM-RN Nº 2706, RG Nº 595353 SSP-RN, CPF Nº 553.205.384-72, RESIDENTE E DOMICILIADA À AVENIDA JOAQUIM MANOEL, 591, PETROPOLIS, NATAL/RN, CEP 59012-330; BAHIA: FÁBIO LIMA SODRÉ, BRASILEIRO, MÉDICO, CRM-BA 18455, RG Nº 05892409 SSP-BA, CPF Nº 938.923.575-87, RESIDENTE E DOMICILIADO À AVENIDA SANTA LUZIA, 358, APTO 1502, HORTO FLORESTAL, SALVADOR/BA, CEP 40295-050; REGIÃO SUL: SANTA CATARINA/PARANÁ: CARLOS ALBERTO MAYORA AITA, BRASILEIRO, MÉDICO, CRM-PR Nº 22323, RG Nº 6033265759 SSP/PR, CPF Nº 550.639.770-59, RESIDENTE E DOMICILIADO À RODOVIA BR 376, 11313, CRUZEIRO, SÃO JOSÉ DOS PINHAIS-PR, CEP 83010-500; RIO GRANDE DO SUL: GUSTAVO ADOLPHO MOREIRA FAULHABER: BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-RS 27480, RGNº 124530890, CPF Nº 082.347.907-22, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA TOBIAS DA SILVA, 66, APTO 201, MOINHO DE VENTO, PORTO ALEGRE/RS, CEP 90570-020; REGIÃO CENTRO OESTE: DISTRITO FEDERAL: RAFAEL HENRIQUES JÁCOMO, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-DF 15.802, RG Nº 1589124 SSP-DF, CPF Nº 787.145.161-87, RESIDENTE E DOMICILIADO À QUADRA SMPW, Q25, CONJ. 04, LOTE 10, CASA F, SETOR DE MANSÕES PARK WAY, NÚCLEO BANDEIRANTES, BRASÍLIA/DF, CEP 71745-504; MATO GROSSO DO SUL: RENATO BICHAT PINTO DE ARRUDA, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-RJ 2996, RG Nº 300386, CPF Nº 544.086.101-78, RESIDENTE E DOMICILIADO À AVENIDA CALÓGERAS, 1143, CENTRO, CAMPO GRANDE/MS, CEP: 79004-383; MATO GROSSO: NATASHA SHLESSARENKO, BRASILEIRA, CASADA, MÉDICA, CRM-DF 2909, RG Nº 346977 SSP-MT, CPF Nº 453.453.841-34, RESIDENTE E DOMICILIADA À RUA 25 DE AGOSTO, 33, APTO 1801, DUQUE DE CAXIAS II, CUIABÁ/MT, CEP 78043-382; PRESIDENTE DO CONSELHO DE EX-PRESIDENTES: WILSON SHCOLNIK, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-RJ 52.34610-4, RG Nº 3104122 IEP, CPF Nº 320.963.807-15, RESIDENTE E DOMICILIADO À RUA PIAUÍ, 456, APTO 11, HIGIENÓPOLIS, SÃO PAULO/SP, CEP 0141-000; CONSELHO FISCAL - MEMBROS EFETIVOS: MARILENE REZENDE MELO, BRASILEIRA, VIÚVA, MÉDICA, CRM-SP 87817, RG Nº 2249459 SSP-SP, CPF Nº 042.384.948-49, RESIDENTE E DOMICILIADA À RUA MAESTRO ELIAS LOBO, 93, JARDIM PAULISTA, SÃO PAULO-SP, CEP:01433-000; LUCIA HELENA CAVALHEIRO VILLELA, BRASILEIRA, VIÚVA, MÉDICA, CRM-RJ 52.48541-2, RG Nº 2715653 IEP-RJ, CPF Nº 388.333.797-87,

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial
Rua Dois de Dezembro, 78 sala 909 - Catete - Rio de Janeiro - 22220-040
Tel.: (21) 3077-1400 - Fax: (21) 2205-3386 - DDG: 0800-023-1575CNPJ: 34.265.017/0001-92
website: <http://www.sbpc.org.br>
e-mail: sbpc@sbpc.org.br

AAA 17084419

SBPC ML

Sociedade Brasileira
de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial

RCPJ-RJ 03/02/2020-8
EDFJ45573PJG
fl.: 3/4

Membership

Advancing Patient Safety and
Healthcare Quality Globally



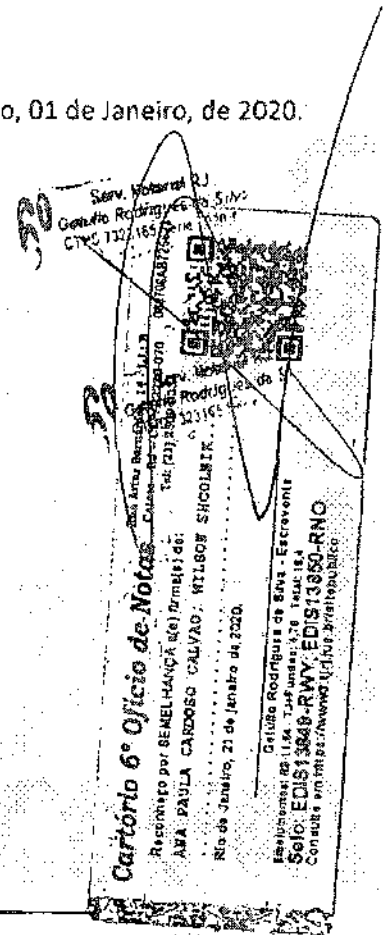
RESIDENTE E DOMICILIADA À RUA GENERAL GLICERIO, 512, APTO 404, LARANJEIRAS, RIO DE JANEIRO/RJ, CEP 22245120; ISMAR VENÂNCIO BARBOSA, BRASILEIRO, DIVORCIADO, MÉDICO, CRM-RJ 52-23727-2, RG Nº 2121583 IFP-RJ, CPF Nº 303.102.027-87, RESIDENTE E DOMICILIADO À AVENIDA PAULA SOUSA, 351, APTO 1401, MARACANÃ, RIO DE JANEIRO/RJ, CEP: 20271-120; MEMBROS SUPLENTE: PAULA VIRGINIA BOTTINI, BRASILEIRA, SOLTEIRA, MÉDICA, CRM-SP 48770, RG Nº 5884224 IFP-SP, CPF Nº 025.112.698-64, RESIDENTE E DOMICILIADA À RUA CAPITÃO FRANCISCO DE PAULA, 52, APTO 42, CAPITÃO FRANCISCO DE PAULA, CAMPINAS/SP, CEP 13024-450; LEILA CARMO SAMPAIO RODRIGUES, BRASILEIRA, CASADA, MÉDICA, CRM-RJ 52.41967-4, RG Nº 41865569 IFP, CPF Nº 667.970.397-20, RESIDENTE E DOMICILIADA À RUA GENERAL MARIANTE, 98, APTO 201, LARANJEIRAS, RIO DE JANEIRO/RJ, CEP 22221-100; EDUARDO JORGE EMERY CARVALHO PINTO, BRASILEIRO, CASADO, MÉDICO, CRM-RJ 5223019-8, RG Nº 2353990 IFP, CPF Nº 276.798.377-91, RESIDENTE E DOMICILIADO À AVENIDA PAULA SOUSA, 351, APT.1103, MARACANÃ, RIO DE JANEIRO/RJ, CEP 20271-120. E, NADA MAIS HAVENDO A SER TRATADO, FOI ENCERRADA A REUNIÃO DA DIRETORIA EXECUTIVA PELO PRESIDENTE, REDIGIDA A PRESENTE ATA E ASSINADA POR MIM ANA PAULA CARDOSO CALVÃO, GERENTE OPERACIONAL, SECRETÁRIA INDICADO PELOS PRESENTES.

São Paulo, 01 de Janeiro, de 2020.

Ana Paula Cardoso Calvão
Gerente Operacional da SBPC/ML

Wilson Shcolnik
Presidente do Biênio 2018/2019

Carlos Eduardo Dos Santos Ferreira
Presidente Eleito para o biênio 2020/2019



Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial
Rua Dois de Dezembro, 78 sala 909 - Catete - Rio de Janeiro - 22220-040
Tel.: (21) 3077-1400 - Fax: (21) 2205-3386 - DDG: 0800-023-1575

CNPJ: 34.265.017/0001-92
website: <http://www.sbpc.org.br>
e-mail: sbpc@sbpc.org.br

AAA 17684420

157867
AA295523

Cartório
Laranjeiras

Reconheço por SEMELHANÇA as firmas de:
CARLOS EDUARDO DOS SANTOS FERREIRA

Cartório
Laranjeiras

Rio de Janeiro, 21 de Janeiro de 2020
verdade. Conf. Por

Nathalia M...
Matr. 17060

SELO: EDIR32821-RUM

consulte em <https://www3.tjrj.jus.br/sitpublico>

Registro Civil de Pessoas Jurídicas
Comarca da Capital do Rio de Janeiro
Rua México, 148, 3º andar, Centro

CERTIFICO A AVERBAÇÃO NA MATRÍCULA, PROTOCOLO E DATA ABAIXO:
Matr. 17060
201912471245076 - 03/02/2020
Empl: 46.92, Tributo: 15.91

Selo: EDFJ 45573 PJG
Consulte em <https://www3.tjrj.jus.br/sitpublico>
Verifique autenticidade em rnpj.com.br ou pelo QRcode ao lado.

Almir F. da Silva



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

AAA 17684421

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial



ESTATUTO

Aprovado na Assembleia Geral Extraordinária do dia 13 de maio de 2015

Rio de Janeiro - RJ

Rua Dois de Dezembro, 78 – Sala 909
Catete – Rio de Janeiro/RJ
CEP: 22220-040
Tel: 21-3077-1400
Fax: 21-2205-3386
E-mail: sbpc@sbpc.org.br

ÍNDICE

CAPITULO I	
DENOMINAÇÃO, FINS, SEDE E TEMPO DE DURAÇÃO.....	3
CAPITULO II	
CATEGORIAS E ADMISSÃO DE ASSOCIADOS	4
CAPITULO III	
DIREITOS E DEVERES DOS ASSOCIADOS	6
CAPITULO IV	
PENALIDADES E EXCLUSÃO DE ASSOCIADOS	9
CAPITULO V	
FONTES DE RECURSOS PARA MANUTENÇÃO	10
CAPITULO VI	
CONTRIBUIÇÕES DOS ASSOCIADOS	10
CAPITULO VII	
ÓRGÃOS DELIBERATIVOS E ADMINISTRATIVOS	11
CAPITULO VIII	
ASSEMBLEIAS GERAIS.	12
CAPITULO IX	
CONSTITUIÇÃO E FUNCIONAMENTO DAS DIRETORIAS E DOS CONSELHOS.	14
CAPITULO X	
ELEIÇÃO DAS DIRETORIAS E DO CONSELHO FISCAL.....	20
CAPITULO XI	
POSSE E MANDATO DAS DIRETORIAS E DO CONSELHO FISCAL	22
CAPITULO XII	
SOCIEDADES REGIONAIS	22
CAPÍTULO XIII	
DISSOLUÇÃO E DESTINO DO PATRIMÔNIO	23
CAPITULO XIV	
CONDIÇÕES PARA AS ALTERAÇÕES DAS DISPOSIÇÕES ESTATUTÁRIAS	23
CAPÍTULO XV	
DISPOSIÇÕES FINAIS.....	24

CAPÍTULO I

DENOMINAÇÃO, FINS, SEDE E TEMPO DE DURAÇÃO

Art. 1º - A associação de direito privado para fins não econômicos, fundada em 31 de Maio de 1944, no Rio de Janeiro, denominada SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/ MEDICINA LABORATORIAL, tendo como sigla SBPC/ML, com registro de atos constitutivos no Cartório de Registro Civil de Pessoas Jurídicas do Estado do Rio de Janeiro sob o nº de matrícula 17060, inscrita no CNPJ sob o nº 34.265.017/0001-92, com sede e foro na Rua Dois de Dezembro n.º 78, sala 909, com complementação no 10º andar, no bairro Catete, na cidade do Rio de Janeiro, Estado do Rio de Janeiro, CEP: 22220-040, tem como finalidades congregar Médicos, portadores do Título de Especialista em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, e portadores de Certificado de Área de Atuação e Médicos de outras especialidades, regularmente inscritos nos seus respectivos Conselhos Regionais de Medicina, e pessoas físicas e jurídicas que, direta ou indiretamente, estejam ligados à Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, e estimular sempre o engrandecimento da Especialidade dentro dos padrões ético-científicos.

§ 1º - O exercício da Patologia Clínica/Medicina Laboratorial pelos médicos especialistas obedece às normas do Código de Ética Médica em vigor, independentemente da função ou cargo ocupado pelo médico, seguindo os princípios fundamentais da ética, dos quais se destaca ser a Medicina uma profissão a serviço da saúde do ser humano e da coletividade, devendo ser exercida sem discriminação de qualquer natureza.

§ 2º - Os médicos no exercício da Patologia Clínica/Medicina Laboratorial praticarão procedimentos, atos ou atribuições da profissão médica não delegáveis a outros profissionais da saúde, na forma das Resoluções dos Conselhos Federal e Regionais de Medicina, em atividades específicas de coleta, execução de procedimentos, atividades de consultoria, gestão laboratorial e outras áreas de atuação da Medicina Laboratorial e da saúde humana.

§ 3º - A SBPC/ML estruturar-se-á para projetos de formação técnica e profissional de acordo com a legislação pertinente, mediante atividades voltadas para ensino, pesquisa e divulgação cultural nas áreas de Medicina Laboratorial, tendo como meta principal a saúde da comunidade. Para alcançar esses objetivos a SBPC/ML promoverá Cursos, Jornadas, Congressos, Eventos Correlatos e Publicações Científicas e Culturais.

§ 4º - A SBPC/ML promoverá o processo de acreditação de Laboratórios Clínicos através de um Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC) que nele se inscreverem, voluntariamente.

§ 5º - A SBPC/ML adaptar-se-á às leis, regulamentos e demais normas que regem as entidades de utilidade pública.

§ 6º - Complementam este Estatuto os Regimentos, Regulamentos, Resoluções, Convênios e demais instruções baixadas pelos Órgãos Dirigentes da Sociedade e Entidades Médicas a que esteja vinculada.

Art. 2º - A SBPC/ML será representada, judicial e extrajudicialmente, pelo seu Presidente ou quem o substitua na forma deste Estatuto.

Parágrafo Único – A SBPC/ML poderá defender, judicial ou extrajudicialmente, os interesses e direitos de seus associados na forma dos incisos XXI e LXX do art. 5º da Constituição Federal de 1988 e demais dispositivos legais pertinentes, assim como está legitimada para defender os interesses ou direitos difusos, coletivos e individuais homogêneos de seus associados, por meio de todas as ações capazes de propiciar sua adequada e efetiva tutela, dispensada a autorização de Assembleia Geral Ordinária ou Extraordinária.

Art. 3º - A duração da SBPC/ML será por prazo indeterminado.

CAPÍTULO II

CATEGORIAS E ADMISSÃO DE ASSOCIADOS

Art. 4º - A SBPC/ML é constituída por número ilimitado de associados nas seguintes categorias: “**Membro Fundador**”, “**Membro Titular**”, “**Membro Emérito**”, “**Membro Efetivo**”, “**Membro Honorário**”, “**Membro Consultor**”, “**Membro Aspirante**”, “**Membro Associado**”, “**Membro Empresarial**” e “**Instituição Afiliada**”.

§1º - A denominação dos associados pessoa física das categorias acima explicitadas, passa a ser:

1. **Membro Fundador:** o médico que assinou a Ata de Fundação da SBPC/ML em 31 de Maio de 1944;
2. **Membro Titular:** Médico que exerça a especialidade, portador do Título de Especialista em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, outorgado pela Associação Médica Brasileira, e devidamente registrado no respectivo Conselho Regional de Medicina.
3. **Membro Emérito:** o associado titular que atingiu a idade de 70 (setenta) anos e cuja contribuição anual tenha sido feita por 15 (quinze) anos consecutivos.
4. **Membro Aspirante:**
 - a) Estudante universitário da área de saúde, que esteja cursando os 02 (dois) últimos anos de seu curso, devidamente comprovado;
 - b) Médico, Farmacêutico, Biomédico, Biólogo e outros profissionais na área da saúde, durante o primeiro ano de formado, devidamente comprovado;

**Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial**

- c) Médico, cursando pós-graduação, Residência Médica ou estágio de especialização em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, devidamente comprovado;
5. **Membro Efetivo:** profissional graduado em Medicina que não possua título de especialista em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial outorgado pela Associação Médica Brasileira e devidamente averbado no respectivo Conselho Regional de Medicina, como também qualquer profissional graduado em nível superior interessado nas atividades da Patologia Clínica/Medicina Laboratorial.
6. **Membro Honorário:** personalidade que tenha prestado serviços relevantes à área da saúde, indicado pela Diretoria Plena.
7. **Membro Consultor:** cientista, pesquisador, professor universitário ou profissional de notório saber, indicado pela Diretoria Executiva.
8. **Membro Associado:** profissionais de nível médio (técnicos e auxiliares técnicos de laboratórios clínicos).

§2º - Os associados pessoas jurídicas serão denominados:

1. Membro Empresarial:

- a) pessoa jurídica de direito público ou privado, dedicada ao ensino e/ou pesquisa científica nas áreas da Patologia Clínica/Medicina Laboratorial;
 - b) empresa privada fornecedora de materiais e equipamentos ou prestadora de serviços de apoio para as diversas áreas da especialidade.
 - c) pessoa jurídica de direito público ou privado, prestadora de serviços na área de saúde.
- 2. Instituição Afiliada:** pessoa jurídica de direito público ou privado voltada para atividades não econômicas e relacionadas com a Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e outras áreas da saúde, por indicação da Diretoria Executiva.

Art. 5º - A admissão de associados proceder-se-á da seguinte forma:

1. Para as categorias: Membro Titular, Membro Efetivo, Membro Aspirante, Membro Associado, Membro Empresarial, por inscrição no "site" da SBPC/ML.
2. Para Membro Consultor e Instituição Afiliada, mediante efetivação pela Diretoria Executiva.
3. Para Membro Honorário, por indicação de qualquer associado e efetivação pela Diretoria Executiva.
4. O Membro Emérito será automaticamente efetivado nesta categoria ao cumprir as condições previstas neste estatuto.

Parágrafo Único - A Diretoria Executiva da SBPC/ML providenciará a atualização do cadastro de seus associados, sempre que necessário.

CAPÍTULO III

DIREITOS E DEVERES DOS ASSOCIADOS

Art. 6º - São direitos dos associados Membro Fundador, Membro Titular adimplente e Membro Emérito:

1. votar e ser votado para os cargos eletivos da SBPC/ML, obedecendo às normas deste Estatuto;
2. participar e deliberar nas Assembleias Gerais Ordinárias e Extraordinárias;
3. presidir e participar de Comissões da SBPC/ML;
4. representar a SBPC/ML no país e no Exterior por expressa e formal delegação da Diretoria Executiva;
5. candidatar-se a prêmios patrocinados pela SBPC/ML;
6. obter os documentos comprobatórios de participação em atividades da SBPC/ML;
7. ser informado de consultas ou deliberações da Sociedade que envolvam aspectos agremiais;
8. receber as publicações culturais-científicas da SBPC/ML;
9. participar de iniciativas e programas culturais da instituição;
10. frequentar a Sede, dentro dos horários estabelecidos para seu funcionamento, sendo a participação em reuniões sociais, mediante convite formal, contanto que não interfira na programação da Sociedade;
11. solicitar orientação técnica ou tecnológica nas áreas da especialidade;
12. receber desconto nos valores das inscrições para eventos científicos/culturais das atividades próprias promovidas pela SBPC/ML, de acordo com sistemática estabelecida;
13. colaborar com as publicações culturais e científicas da SBPC/ML;
14. assistir e opinar em reuniões das Diretorias Plena e Executiva, sem direito a voto;
15. requerer a defesa de seus direitos e/ou interesses à SBPC/ML e participar de ações em defesa de seus direitos e/ou interesses frente a pessoas jurídicas de direito público ou privado, em esferas jurídicas ou extrajudiciais, desde que aprovado em reunião de Diretoria, a qual deliberará sempre resguardando os direitos dos outros associados e sempre que as despesas originárias desta representação forem pagas, na íntegra, pelo associado representado;
16. requerer licença, de acordo com sistemática estabelecida, das atividades culturais/científicas da SBPC/ML.

Art. 7º - São direitos dos associados: Membro Efetivo, Membro Honorário, Membro Aspirante e Membro Consultor:

1. presidir e participar de Comitês e Grupos de Trabalho da SBPC/ML;
2. representar a SBPC/ML no país e no Exterior por expressa e formal delegação da Diretoria Executiva;
3. candidatar-se a prêmios patrocinados pela SBPC/ML;
4. obter os documentos comprobatórios de participação em atividades da SBPC/ML;

**Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial**

5. ser informado de consultas ou deliberações da Sociedade que envolvam aspectos agremiais;
6. receber as publicações culturais-científicas da SBPC/ML;
7. participar de iniciativas e programas culturais da instituição;
8. frequentar a Sede, dentro dos horários estabelecidos para seu funcionamento, sendo a participação em reuniões sociais, mediante convite formal, contanto que não interfira na programação da Sociedade;
9. solicitar orientação técnica ou tecnológica nas áreas da especialidade;
10. receber desconto nos valores das inscrições para eventos científicos/culturais das atividades próprias promovidas pela SBPC/ML, de acordo com sistemática estabelecida;
11. colaborar com as publicações culturais e científicas da SBPC/ML;
12. assistir e opinar em reuniões das Diretorias Plena e Executiva, sem direito a voto;
13. requerer a defesa de seus direitos e/ou interesses à SBPC/ML e participar de ações em defesa de seus direitos e/ou interesses frente a pessoas jurídicas de direito público ou privado, em esferas jurídicas ou extrajudiciais, desde que aprovado em reunião de Diretoria, a qual deliberará sempre resguardando os direitos dos outros associados e sempre que as despesas originárias desta representação forem pagas, na íntegra, pelo associado representado.

Parágrafo Único - São direitos do Membro Associado:

1. candidatar-se a prêmios patrocinados pela SBPC/ML;
2. obter os documentos comprobatórios de participação em atividades da SBPC/ML;
3. ser informado de consultas ou deliberações da Sociedade que envolvam aspectos agremiais;
4. receber as publicações culturais-científicas da SBPC/ML;
5. participar de iniciativas e programas culturais da instituição;
6. frequentar a Sede, dentro dos horários estabelecidos para seu funcionamento, sendo a participação em reuniões sociais, mediante convite formal, contanto que não interfira na programação da Sociedade;
7. solicitar orientação técnica ou tecnológica nas áreas da especialidade;
8. receber desconto nos valores das anuidades e inscrições para eventos científicos/culturais das atividades próprias promovidas pela SBPC/ML, de acordo com sistemática estabelecida;
9. requerer a defesa de seus direitos e/ou interesses à SBPC/ML e participar de ações em defesa de seus direitos e/ou interesses frente a pessoas jurídicas de direito público ou privado, em esferas jurídicas ou extrajudiciais, desde que aprovado em reunião de Diretoria, a qual deliberará sempre resguardando os direitos dos outros associados e sempre que as despesas originárias desta representação forem pagas, na íntegra, pelo associado representado.

Art. 8º - São direitos dos associados Membro Empresarial:

1. participar de iniciativas e programas culturais da entidade;

**Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial**

2. frequentar a Sede, dentro dos horários estabelecidos para seu funcionamento, sendo a participação em reuniões sociais, mediante convite formal, contanto que não interfira na programação da Sociedade;
3. solicitar orientação técnica ou tecnológica nas áreas da especialidade;
4. receber desconto nos valores das inscrições para eventos científicos/culturais das atividades próprias promovidas pela SBPC/ML, de acordo com sistemática estabelecida;
5. colaborar com as publicações culturais e científicas da SBPC/ML;
6. receber as publicações culturais-científicas da SBPC/ML;
7. solicitar pareceres sobre assuntos referentes à Patologia Clínica/Medicina Laboratorial;
8. encaminhar à Comissão Editorial notícias relacionadas à Medicina Laboratorial, visando a sua divulgação;
9. patrocinar cientistas de renome nacional ou internacional para conferências ou cursos sob a coordenação da SBPC/ML, desde que referendados pela Diretoria Científica e aprovados pela Diretoria Executiva;
10. solicitar à SBPC/ML subsídios técnico-científicos para a defesa dos direitos e/ou interesses frente a pessoas jurídicas públicas ou privadas;
11. prioridade de espaço publicitário nos veículos de comunicação da SBPC/ML, de acordo com sistemática estabelecida;
12. prioridade em escolha de estandes na exposição técnico-científica patrocinada pela SBPC/ML, de acordo com sistemática estabelecida;
13. prioridade nas inscrições para eventos científicos/culturais das atividades próprias promovidas pela SBPC/ML, de acordo com sistemática estabelecida.

Art. 9º- São direitos dos associados Instituição Afiliada:

1. receber as publicações culturais-científicas da SBPC/ML;
2. participar de iniciativas e programas culturais da entidade;
3. frequentar a Sede, dentro dos horários estabelecidos para seu funcionamento, sendo a participação em reuniões sociais, mediante convite formal, contanto que não interfira na programação da Sociedade;
4. solicitar orientação técnica ou tecnológica nas áreas da especialidade;
5. receber desconto nos valores das inscrições para eventos científicos/culturais das atividades próprias promovidas pela SBPC/ML, de acordo com sistemática estabelecida;
6. colaborar com as publicações culturais e científicas da SBPC/ML;
7. requerer a defesa de seus direitos e/ou interesses à SBPC/ML e participar de ações em defesa de seus direitos e/ou interesses frente a pessoas jurídicas de direito público ou privado, em esferas jurídicas ou extrajudiciais, desde que aprovado em reunião de Diretoria, a qual deliberará sempre resguardando os direitos dos outros associados e sempre que as despesas originárias desta representação forem pagas, na íntegra, pelo associado representado.

Art. 10 – Os direitos dos associados poderão ser expandidos por sugestão da Diretoria Executiva, referendada em Assembleia Geral.

Parágrafo Único: Todo associado tem direito a solicitar sua demissão voluntária da SBPC/ML, por meio de comunicação escrita à Diretoria Executiva, ressalvadas as obrigações pendentes, na forma da lei e deste Estatuto.

Art. 11. São deveres de todos os Associados da SBPC/ML:

1. cumprir e fazer cumprir os Estatutos da SBPC/ML, assim como da AMB;
2. cumprir e fazer cumprir o Código de Ética Médica e outros de sua profissão;
3. cumprir e fazer cumprir todas as normas pertinentes ao exercício da atividade profissional;
4. atualizar, sempre que necessário, suas informações pessoais e jurídicas no Cadastro de Associados da Sociedade.
5. pagar as contribuições obrigatórias no prazo estipulado pela SBPC/ML;
6. comunicar, por escrito, à Diretoria Executiva as infrações a este Estatuto.

Art. 12 - Os associados da SBPC/ML não respondem, solidária ou subsidiariamente, pelas obrigações contraídas pela pessoa jurídica ou por seus Diretores, cujos atos deverão ser exercidos nos limites deste Estatuto.

§1º - Entre os associados não há direitos e obrigações recíprocos.

§2º - Nenhum associado poderá ser impedido de exercer direito ou função que lhe tenha sido legitimamente conferido, a não ser nos casos e pela forma previstos na lei ou neste Estatuto.

CAPÍTULO IV

PENALIDADES E EXCLUSÃO DE ASSOCIADOS

Art. 13 - Os associados que infringirem dispositivos deste Estatuto, bem como dos Regimentos e Regulamentos da Sociedade, serão passíveis das seguintes penalidades, a critério da Diretoria Executiva:

1. advertência por escrito;
2. suspensão;
3. exclusão;
4. destituição.

Art. 14 - A aplicação das penalidades aos associados, a critério da Diretoria Executiva, obedecerá aos seguintes critérios:

- a. advertência, por faltas leves;
- b. suspensão, por 30 (trinta) dias, aos que:
- c. reincidirem em faltas que tenham ocasionado a advertência;
- d. promoverem discórdia entre Associados;
- e. tiverem comportamento inconveniente.
- f. exclusão aos que:
- g. tiverem sentença criminal passada em julgado;

**Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial**

- h. transgredirem os respectivos códigos profissionais e este Estatuto;
- i. deixarem de pagar as contribuições associativas;
- j. infringirem as normas pertinentes às suas atividades profissionais.

§ 1º - Na aplicação das penalidades deverão ser levadas em conta as circunstâncias atenuantes e agravantes.

§ 2º - A reincidência de uma infração agravará a penalidade.

§ 3º - A pena de suspensão priva o associado de seus direitos, exceto o de recorrer à Assembleia Geral Ordinária ou Extraordinária, sem prejuízo de seus deveres.

§ 4º - A exclusão dos associados, por justa causa, assim reconhecida em procedimento que assegure direito de defesa e recurso, deverá ser efetuada por deliberação fundamentada da Diretoria Executiva e decidida por maioria simples dos votos dos presentes.

§ 5º - Os associados contribuintes perderão seus direitos e serão excluídos do Cadastro de Associados da SBPC/ML, automaticamente, após inadimplência de uma anuidade.

§ 6º - Os Associados mencionados no parágrafo acima somente poderão ser reincluídos no cadastro da SBPC/ML após a quitação das contribuições em atraso;

§ 7º - Os casos que envolverem infração ética serão examinados por Comissão Específica com recomendação para decisão da Diretoria Executiva, por maioria simples dos votos dos presentes.

§ 8º - Da exclusão de associado decidida pela Diretoria Executiva, caberá recurso à Assembleia Geral Ordinária e/ou Extraordinária.

§ 9º - A exclusão de membro das Diretorias Plena e Executiva ou do Conselho Fiscal implicará em sua destituição e será recomendada à Assembleia Geral competente, obedecendo-se às regras previstas no artigo 21, Parágrafo Único e artigo 32, parágrafos 3º e 4º, deste Estatuto.

CAPÍTULO V FONTES DE RECURSOS PARA MANUTENÇÃO

Art. 15 - As fontes de recursos para a manutenção da SBPC/ML, derivadas de suas atividades próprias e patrimoniais são:

1. contribuições obrigatórias dos associados pessoas físicas ou jurídicas definidas nos artigos 17 e 18 deste estatuto;
2. contribuições e/ou doações de associados e/ou mantenedores, pessoas físicas ou jurídicas, para a promoção, o custeio e o desenvolvimento de seus eventos, congressos científicos e exposições técnico-científicas;

**Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial**

3. contribuições e/ou doações extraordinárias de associados ou de terceiros para a promoção, o custeio e o desenvolvimento de Cursos, Jornadas, Seminários, Publicações Científicas e Culturais e/ou atividades correlatas às suas atividades próprias conforme definida no art. 1º e seus parágrafos;
4. auxílios ou subvenções de entidades públicas para o desenvolvimento de suas atividades científicas e culturais;
5. contribuições e/ou doações destinadas à constituição de fundos especiais vinculados às suas atividades próprias conforme definidas no art. 1º e seus parágrafos;
6. receitas provenientes de patrocínio e apoio institucional a programas científicos, culturais, educacionais, de qualidade, de responsabilidade social ou ambiental;
7. receitas patrimoniais diversas utilizadas, exclusivamente, para a manutenção da associação.

Art. 16 - É vedada à SBPC/ML a distribuição de qualquer parcela de seu patrimônio ou de suas receitas, a título de lucros ou *pro labore*, a dirigentes, ainda que indiretamente.

CAPÍTULO VI CONTRIBUIÇÕES DOS ASSOCIADOS

Art. 17 - A Diretoria Executiva deverá fixar e dar plena divulgação a um novo valor básico das contribuições dos associados, tendo em vista as condições econômico-sociais do país, da SBPC/ML e das categorias de Associados.

Parágrafo Único - A Diretoria Executiva, dando ciência aos membros do Conselho Fiscal, poderá modificar, em situações excepcionais, mediante solicitação formal, a programação cronológica e de valores das parcelas de contribuição dos associados.

Art.18 - A contribuição de cada categoria de associados será da seguinte forma:

1. Membro Fundador, Membro Emérito, Membro Consultor e Membro Honorário estão isentos de contribuição.
2. Membro Titular e Membro Efetivo contribuirão conforme o valor estipulado e a sistemática estabelecida pela Diretoria Executiva.
3. Os associados Membro Empresarial e Instituição Afiliada contribuirão durante o ano com o valor estipulado de acordo com sistemática estabelecida pela Diretoria Executiva.
4. O Membro Aspirante contribuirá com 50% (cinquenta por cento) do valor pago pelo Membro Titular.

CAPÍTULO VII

ÓRGÃOS DELIBERATIVOS E ADMINISTRATIVOS

Art. 19 - São Órgãos Deliberativos e Administrativos da SBPC/ML, nos limites da Lei e deste Estatuto, com poderes de deliberação ou decisão para resolver os assuntos e atos sociais de suas respectivas competências:

1. a Assembleia Geral Ordinária;
2. a Assembleia Geral Extraordinária;
3. a Diretoria Plena;
4. a Diretoria Executiva;
5. o Conselho Fiscal;
6. o Conselho de Ex-Presidentes.

Art. 20 – A Assembleia Geral Ordinária e a Assembleia Geral Extraordinária, com poderes soberanos, são constituídas pelos associados das categorias: Membro Fundador, Membro Titular e Membro Emérito, únicos com poder deliberativo e decisório, quando comprovarem gozar plenamente de seus direitos.

Parágrafo Único: Participarão das reuniões e de assembleias:

1. os respectivos integrantes ou participantes conforme estabelecido neste Estatuto;
2. integrantes de outros órgãos previstos neste Estatuto, quando, por força da programação estabelecida, forem solicitados à prestação de esclarecimentos eventualmente necessários;
3. os associados das categorias: Membro Fundador, Membro Titular e Membro Emérito, como, também, outras pessoas cujas presenças forem julgadas convenientes e desde que previamente aprovado seu convite na forma regimental pelo Órgão que se reúne;
4. empregados e/ou colaboradores designados para o desempenho de trabalho de assessoria ou contratados para serviços necessários à realização da reunião ou elaboração de sua Ata;
5. outros interessados, desde que as reuniões não tenham caráter sigiloso e haja concordância da mesa diretora, podendo ser designado local especial de permanência, não lhes sendo facultado o direito a voto ou uso da palavra, a não ser quando por ela solicitado.

CAPÍTULO VIII

ASSEMBLEIAS GERAIS

Art. 21 – Compete privativamente à Assembleia Geral Ordinária e/ou Extraordinária:

- I – eleger os administradores;

**Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial**

- II – destituir os administradores;
- III – aprovar as contas;
- IV – alterar o estatuto.

Parágrafo Único: A destituição dos administradores da SBPC/ML, membros da Diretoria Plena e Executiva e do Conselho Fiscal, deverá ser decidida em Assembleia Geral especialmente convocada para esse fim, regendo-se pelo art. 23.

Art. 22 - A Assembleia Geral Ordinária será realizada, preferencialmente, por ocasião da realização do Congresso Brasileiro de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (CBPC/ML), em local a ser determinado no Edital de Convocação, com as seguintes finalidades:

1. apreciar os atos de sua competência;
2. apreciar o Relatório de Auditoria Externa Contábil Independente emitido no ano anterior, as contas e o balanço do exercício financeiro até 31 de dezembro do ano anterior, apresentados pela Diretoria Executiva e com os pareceres do Conselho Fiscal;
3. ouvir os pareceres dos demais órgãos da SBPC/ML que quiserem se pronunciar ou forem convidados a fazê-lo;
4. decidir sobre os demais assuntos incluídos na Ordem do Dia da convocação.

§ 1º - A agenda da Assembleia Geral Ordinária poderá ser alterada, por maioria absoluta dos votos dos Associados das categorias: Fundador, Titular e Emérito em pleno gozo de seus direitos, de acordo com a sistemática estabelecida, como primeiro ou último item de discussão.

§ 2º - Não haverá deliberação sobre modificações estatutárias, que só poderá ser objeto de assembleia especialmente convocada para esse fim.

Art. 23 - As Assembleias Gerais serão convocadas, obrigatoriamente, por meio de aviso realizado com antecedência mínima de 30 (trinta) dias, utilizando-se formas eletrônicas ou outros veículos de comunicação adotados pela SBPC/ML.

Art. 24 - As Assembleias Gerais deliberam em primeira convocação por maioria absoluta dos associados em pleno gozo de seus direitos, ou 30 (trinta) minutos após, em segunda e mais convocações, com o número de associados presentes, que deliberarão por maioria simples de votos.

Art. 25 - As Assembleias Gerais serão presididas e secretariadas por associados eleitos após a sua instalação, não podendo ser membros das Diretorias Plena e Executiva, do Conselho Fiscal ou de outro órgão dirigente da SBPC/ML.

Parágrafo Único - Somente poderão compor a mesa da Assembleia Geral Ordinária os associados das categorias Membro Fundador, Membro Titular e Membro Emérito.

Art. 26 - As Assembleias Gerais serão convocadas por iniciativa e decisão:

1. do Presidente ou seu substituto legal, ratificada pela Diretoria Executiva, por maioria simples dos votos dos Administradores presentes em sua reunião;
2. pela maioria simples dos membros do Conselho Fiscal ou do Conselho de Ex-Presidentes (CONEX);
3. de, no mínimo, 10% (dez por cento) dos associados pertencentes às categorias Fundador, Emérito e Titular, em pleno gozo de seus direitos.
4. por um quinto dos associados;

§ 1º - A forma de convocação constante deste artigo reger-se-á pelo art. 23.

§ 2º - No caso de modificação estatutária, o anteprojeto proposto pela Comissão Estatutária, colocado em consulta pública e analisado pela Diretoria Executiva, com antecedência mínima de 30 (trinta) dias, será apresentado ao plenário da Assembleia Geral Extraordinária convocada especificamente para este fim, para deliberação, rejeição ou aprovação das propostas, regendo-se pelo art. 23, 24 e Capítulo XIV.

Art. 27 - As Assembleias Gerais terão duração máxima de três horas, prorrogáveis no máximo por mais duas horas.

Parágrafo Único - Não havendo sido esgotado o temário e não tendo sido alcançada uma decisão, a Assembleia será adiada, determinando o plenário a convocação da seguinte, que deliberará com qualquer número de associados em data e hora que forem julgadas convenientes, com os respectivos *quoruns* definidos neste Estatuto.

Art. 28 - Em casos excepcionais, as Assembleias poderão deliberar a sua convocação em caráter permanente até ser obtida uma decisão final.

Art. 29 - Será adotada, para funcionamento das Assembleias Gerais, a praxe da palavra a ser concedida pelo Presidente das Assembleias, impedindo diálogo público entre os associados e regulando o tempo de uso da palavra pelos associados.

CAPÍTULO IX

CONSTITUIÇÃO E FUNCIONAMENTO DAS DIRETORIAS E DOS CONSELHOS

Art. 30 - A Diretoria Plena será constituída por:

1. Presidente
2. Vice-Presidente
3. Diretor Administrativo e Financeiro
4. Diretor de Comunicação e Marketing
5. Diretor Científico
6. Diretor de Ensino
7. Diretor de Acreditação e Qualidade

**Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial**

8. Presidentes Regionais
9. Presidente do Conselho de Ex-Presidentes

§ 1º - A Diretoria Executiva será composta pelos seguintes cargos: Presidente, Vice-Presidente, Diretor Administrativo e Financeiro, Diretor de Comunicação e Marketing, Diretor Científico, Diretor de Ensino, Diretor de Acreditação e Qualidade, Presidente do Conselho de Ex-Presidentes.

§ 2º - Os Presidentes Regionais serão distribuídos por todo o território nacional por regiões específicas, cujos ocupantes dos cargos serão indicados na chapa eleitoral concorrente à Diretoria Plena da SBPC/ML.

§ 3º - Os Diretores integrantes das Diretorias Plena e Executiva poderão deliberar em reuniões presenciais ou não presenciais, com voto de idêntico valor dos presentes.

§ 4º - O mandato da Diretoria Plena e Executiva eleitas e constituídas, de acordo com o *caput* do art. 30 deste estatuto, será de 2 (dois) anos.

§ 5º - Caberá à Diretoria Executiva a escolha de profissionais e prestadores de serviços para executar as atividades da SBPC/ML, bem como indicar o Presidente e o Coordenador Executivo dos Congressos.

§ 6º - A Diretoria Plena realizará pelo menos 01 (uma) reunião presencial por ano, preferencialmente por ocasião da realização do Congresso Brasileiro de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (CBPC/ML), e a Diretoria Executiva, reuniões presenciais ou não presenciais todos os meses e/ou em caráter extraordinário, sempre que necessário.

§ 7º - As decisões das Diretorias Plena e Executiva serão tomadas após apuração de votos dos Diretores por maioria simples.

Art. 31 - O Conselho Fiscal será constituído por três Conselheiros Efetivos e três Conselheiros Suplentes e deliberará por maioria simples de votos.

Art. 32 - Em caso de vacância definitiva de um dos cargos da Diretoria Executiva, o seu preenchimento assim será procedido:

1. do Presidente, assumirá o Vice-Presidente;
2. do Vice-Presidente, assumirá o Diretor Administrativo e Financeiro.

§ 1º - As vacâncias não explicitadas neste artigo serão preenchidas, para o término do mandato, de acordo com deliberação da Diretoria Executiva.

§ 2º - Os membros da Diretoria Executiva serão considerados automaticamente demissionários se faltarem a 03 (três) reuniões consecutivas, sem comprovada justificativa, ou a 05 (cinco) reuniões alternadas, no período de 12 (doze) meses.

§ 3º - Os membros da Diretoria Executiva e Plena, e do Conselho Fiscal, poderão renunciar ou solicitar licença temporária, motivando o seu ato perante a respectiva

Diretoria.

§ 4º - A renúncia e a demissão de associados, que implique em destituição dos Diretores ou membros do Conselho Fiscal, na forma descrita acima, deverão ser obrigatoriamente ratificadas e decididas pela Assembleia Geral Ordinária ou Extraordinária, especialmente convocada para esse fim, devendo ser aprovada com o *quorum* e os votos definidos no art. 24 deste estatuto.

Art. 33 - Os Membros dos Órgãos Dirigentes ou de Comissões da SBPC/ML não farão jus a qualquer forma de remuneração e à distribuição de lucros e/ou vantagens.

Art. 34 - São atribuições do Presidente da SBPC/ML:

1. representar a SBPC/ML em juízo ou extrajudicialmente;
2. cumprir e fazer cumprir o Estatuto da SBPC/ML;
3. programar, convocar e presidir as reuniões das Diretorias Plena e Executiva com divulgação prévia das datas aos Diretores, adotando a praxe da palavra a ser concedida, exclusivamente, pelo Presidente;
4. convocar Assembleias Gerais;
5. administrar, com os demais membros da Diretoria, o patrimônio e os recursos financeiros da SBPC/ML;
6. cumprir e fazer cumprir as resoluções das Assembleias Gerais;
7. admitir ou dispensar funcionários, contratar e extinguir contratos de prestadores de serviços;
8. contratar assessoria jurídica ou constituir advogado para causas da SBPC/ML;
9. apresentar relatórios das atividades da SBPC/ML;
10. ter voto de desempate;
11. tomar providências administrativas não previstas neste Estatuto;
12. auditar o movimento contábil da SBPC/ML com o Diretor Administrativo e Financeiro, planejando com ele a administração financeira da Sociedade;
13. autorizar, juntamente, com o Diretor Administrativo e Financeiro, pagamento de valor superior ao equivalente a 10 (dez) contribuições anuais do Associado "Membro Titular", bem como, acompanhar e controlar à distância operações financeiras por meio de recursos, ferramentas e dispositivos eletrônicos.
14. delegar, a qualquer Diretor, poderes, por meio de procuração, para representá-lo judicialmente ou extrajudicialmente;
15. firmar, cumprir e fazer cumprir os contratos, convênios e obrigações da SBPC/ML;
16. indicar, coordenar e supervisionar as atividades dos Presidentes Regionais;
17. constituir Comitês e Grupos de Trabalho para análise de questões específicas;
18. aprovar orçamentos e propostas de contratação de serviços para a SBPC/ML;
19. homologar, anualmente, a indicação pela Diretoria Executiva do Presidente e do Coordenador Executivo dos Congressos da SBPC/ML;
20. cumprir e garantir o cumprimento e a manutenção do Sistema de Gestão da Qualidade da SBPC/ML por toda a Diretoria Executiva e Plena e análise do desempenho dos processos designados sob as respectivas responsabilidades na periodicidade definida.

Art. 35 - São atribuições do Vice-Presidente:

**Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial**

1. substituir o Presidente nas suas atribuições em impedimentos temporários e ausências com todos os poderes e deveres;
2. auxiliar o Presidente no desempenho de suas funções;
3. atuar na Defesa Profissional, em conjunto com o Conselho de Ex-Presidentes, nas seguintes atribuições:
 - 3.1. defender os interesses e direitos da SBPC/ML e da Medicina Laboratorial, além dos coletivos e individuais homogêneos de seus associados e da atividade profissional;
 - 3.2. representar a SBPC/ML, por delegação da Diretoria Executiva, em assuntos relacionados à sua área de atuação perante pessoas jurídicas de direito público e pessoas jurídicas de direito privado;
4. cumprir e garantir o cumprimento e a manutenção do Sistema de Gestão da Qualidade da SBPC/ML e a análise do desempenho dos processos designados sob sua responsabilidade na periodicidade definida.

Art. 36 - São atribuições do Diretor Administrativo e Financeiro:

1. substituir o Presidente em seus impedimentos temporários, e nas ausências ou impedimentos do Vice-Presidente;
2. exercer atividades específicas do cargo ou que venham a ser-lhe atribuídas pela Diretoria Executiva;
3. coordenar e supervisionar as atividades administrativas da SBPC/ML;
4. preparar os trabalhos e a Ordem do Dia das sessões e assembleias;
5. supervisionar os registros e as rotinas trabalhistas;
6. supervisionar o apoio logístico aos trabalhos dos Comitês e Grupos de Trabalho;
7. atender à fiscalização em geral;
8. administrar as finanças da SBPC/ML, supervisionando os registros contábeis, os recebimentos e pagamentos, aplicações financeiras, prestando contas, periodicamente, à Diretoria, ao Conselho fiscal e às Assembleias Gerais;
9. elaborar o plano econômico-financeiro da SBPC/ML, apresentando-o à Diretoria Executiva;
10. auditar as cobranças de anuidades e recursos a receber, tomando as providências cabíveis para sanar os débitos;
11. autorizar o pagamento de valor superior ao equivalente a 10 (dez) contribuições anuais do Associado Membro Titular ou conforme limites estabelecidos em regimento ou sistemática internos, juntamente com o Presidente ou o Vice-Presidente;
12. acompanhar e controlar a distância operações financeiras da SBPC/ML por meio de recursos, ferramentas e dispositivos eletrônicos;
13. promover e acompanhar as atividades de Auditoria Externa Contábil Independente, a serem realizadas anualmente e apresentar, obrigatoriamente, os Relatórios de Auditoria Contábil Independente, balancetes e balanços financeiros para a apreciação do Conselho Fiscal;
14. aprovar orçamentos e propostas de contratação de serviços para a SBPC/ML, junto com Presidente da SBPC/ML;
15. elaborar o inventário dos bens da Sociedade, zelar pela sua conservação e orientar na sua manutenção;

**Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial**

16. planificar e administrar os aspectos econômico-financeiros envolvidos com o acervo e os materiais didáticos e científicos da SBPC/ML;
17. coordenar e acompanhar os projetos de implantação de eventos da SBPC/ML;
18. acompanhar a seleção e a contratação de prestadores de serviços dos eventos da SBPC/ML e aprovar propostas e orçamentos junto com o Presidente da SBPC/ML;
19. auxiliar na seleção e contratação de colaboradores/funcionários da SBPC/ML, assim como na avaliação periódica de desempenho atuando junto com as Diretorias da SBPC/ML;
20. cumprir e garantir o cumprimento e a manutenção do Sistema de Gestão da Qualidade da SBPC/ML, pela Presidência, Diretorias, colaboradores/funcionários e serviços terceirizados/parceiros contratados e análise do desempenho dos processos designados sob sua responsabilidade na periodicidade definida.

Art. 37 - São atribuições do Diretor de Comunicação e Marketing:

1. supervisionar a produção, edição e distribuição de todos os veículos de comunicação da SBPC/ML e outros veículos aos seus Associados;
2. divulgar as atividades desenvolvidas pelas Diretorias Plena e Executiva, aos Associados em geral;
3. analisar os materiais didáticos e científicos sob os ângulos de eficiência de comunicação e econômico-financeiros, com os diretores responsáveis, para apresentar o projeto final à Diretoria Executiva;
4. divulgar para outros meios de comunicação a Ética Médica e os aspectos que engrandecem a Medicina Laboratorial;
5. representar a SBPC/ML, por delegação da Diretoria Executiva, em quaisquer atividades relacionadas à sua área de atuação;
6. captar recursos para a SBPC/ML.
7. cumprir a manutenção do Sistema de Gestão da Qualidade da SBPC/ML e análise do desempenho dos processos designados sob sua responsabilidade na periodicidade definida.

Art. 38 - São atribuições do Diretor Científico:

1. constituir Comitês e Grupos de Trabalho de caráter científico, definindo objetivos e procedimentos nas áreas de publicações científicas de Medicina Laboratorial em vários níveis: técnico (paramédico não universitário), tecnólogo (paramédico universitário), graduação médica, residência, especialização e pós-graduação em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, com aprovação da Diretoria Executiva;
2. representar a SBPC/ML, por delegação da Diretoria Executiva, em quaisquer atividades relacionadas à sua área de atuação;
3. elaborar a programação científica da SBPC/ML;
4. representar a SBPC/ML, por delegação da Diretoria Executiva, em reuniões científicas ou profissionais específicas;
5. supervisionar os eventos científicos nacionais e internacionais organizados pela SBPC/ML;
6. supervisionar as publicações científicas da SBPC/ML;
7. planejar finalidades e meios dos Comitês e Grupos de Trabalho e indicar seus membros, assim como as respectivas responsabilidades;

**Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial**

8. administrar os trabalhos dos Comitês e Grupos de Trabalho através dos objetivos, custos e prazos definidos para as metas almejadas;
9. submeter os projetos dos programas e seus orçamentos à Diretoria Executiva;
10. cumprir a manutenção do Sistema de Gestão da Qualidade da SBPC/ML e análise do desempenho dos processos designados sob sua responsabilidade na periodicidade definida.

Art. 39 - São atribuições do Diretor de Ensino:

1. monitorar e atualizar os dados das coordenações e dos residentes dos programas de Residência Médica em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial;
2. monitorar a adequação dos Programas de Residência Médica em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial ao programa mínimo estabelecido pela SBPC/ML;
3. monitorar e atualizar os dados dos Projetos de Pós-Graduação realizados pelos Residentes de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e Membros da SBPC/ML;
4. organizar e monitorar a Prova de Título de Especialista em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (TEPAC);
5. constituir Comitês e Grupos de Trabalho de caráter de ensino, com aprovação da Diretoria Executiva;
6. interagir com as instituições de ensino e outras sociedades de especialidades visando à disseminação de conhecimentos técnicos e científicos da área da saúde;
7. cumprir a manutenção do Sistema de Gestão da Qualidade da SBPC/ML e análise do desempenho dos processos designados sob sua responsabilidade na periodicidade definida.

Art. 40 - São atribuições do Diretor de Acreditação e Qualidade:

1. supervisionar as atividades relativas à Acreditação e Certificação de Qualidade dos Laboratórios Clínicos;
2. constituir Comitês e Grupos de Trabalho, definindo objetivos e procedimentos na sua área de atuação, com aprovação da Diretoria Executiva;
3. representar a SBPC/ML, por delegação da Diretoria Executiva, em quaisquer eventos e atividades relacionadas à sua área de atuação;
4. constituir, presidir, organizar e monitorar a Comissão de Acreditação de Laboratórios Clínicos (CALC), que tem caráter permanente, informando sua constituição à Diretoria Executiva;
5. supervisionar e/ou acompanhar o Programa de Indicadores Laboratoriais;
6. cumprir a manutenção do Sistema de Gestão da Qualidade da SBPC/ML e análise do desempenho dos processos designados sob sua responsabilidade na periodicidade definida.

Art. 41. São atribuições dos Presidentes Regionais:

1. dirigir e operacionalizar, juntamente com o Presidente da SBPC/ML, as atividades da Sociedade na região de sua responsabilidade, em consonância com as diretrizes específicas, a divulgação e a manutenção de uma imagem positiva da SBPC/ML;
2. coordenar, promover e intensificar em sua Região as reuniões científicas e

- atividades de interesse da Patologia Clínica/Medicina Laboratorial;
3. organizar programas de trabalho, em parceria com a Diretoria Executiva da SBPC/ML, objetivando ampliar seu quadro de Associados;
 4. engajar-se na política e ação nacional da SBPC/ML, encaminhando contribuições, trabalhos, programas, relatórios trimestrais de atividades e promovendo o incremento regional de Associados para análise, deliberação e divulgação pela Diretoria Executiva;
 5. conseguir apoio logístico de Federada ou congêneres, Sindicato dos Médicos, Conselhos de Medicina (CRM e CFM), Entidades e Autoridades Regionais para bem atender aos interesses da Medicina Laboratorial, sempre comunicando as atividades e os resultados à Diretoria Executiva da SBPC/ML;
 6. implantar, em âmbito Regional, estruturas e políticas que integrem a SBPC/ML em plano nacional;
 7. apresentar à Diretoria Executiva os problemas locais e as soluções aventadas para análise e deliberação da Diretoria Plena;
 8. promover, periodicamente, visitas oficiais aos associados da sua área de abrangência para colher subsídios técnicos, científicos e de defesa profissional;
 9. elaborar, periodicamente, relatórios de atividades, que serão encaminhados à Diretoria Executiva e aos colegas de suas áreas de abrangência;
 10. emitir parecer, quando convidados, sobre candidatos ao TEPAC Especial.

Art. 42 - São atribuições do Conselho Fiscal:

1. fiscalizar as atividades financeiras da SBPC/ML;
2. deliberar sobre as contas, os balanços apresentados pela Diretoria Executiva da SBPC/ML e/ou Comissões Organizadoras dos Congressos Nacionais ou qualquer evento sob a sigla da SBPC/ML em que ocorra movimentação de valores;
3. convocar Assembleia Geral Extraordinária para análise de contas, balanços e de não-conformidades financeiras, tendo as suas deliberações, efeitos de recomendação.

Art. 43 - O Conselho de Ex-Presidentes será composto por Associados que tenham exercido, pelo menos, metade do mandato de Presidente.

§ 1º - O Conselho será dirigido pelo Presidente que tenha exercido a Presidência da Diretoria Executiva em mandato imediatamente findo, tendo como atribuição a supervisão do cumprimento do Planejamento Estratégico da SBPC/ML.

§ 2º - O Conselho de Ex-Presidentes se reunirá sempre, extraordinariamente, para discutir assuntos solicitados pela Diretoria Executiva, tendo as suas deliberações efeito de recomendação.

CAPÍTULO X

ELEIÇÃO DAS DIRETORIAS E DO CONSELHO FISCAL

Art. 44 - As chapas com os nomes dos candidatos ao processo eleitoral para os cargos dirigentes da SBPC/ML deverão ser inscritas por meio de requerimento ao Diretor Administrativo, até a terceira segunda-feira de junho do ano eleitoral.

§ 1º - O requerimento de inscrição de chapa deverá ser assinado pelo candidato a Presidente da SBPC/ML, contendo a qualificação completa e o cargo de todos os candidatos da chapa.

§ 2º - Os candidatos ao cargo de Presidente da SBPC/ML serão representantes naturais das chapas inscritas e poderão delegar, parcial ou totalmente, suas atividades de representação e de fiscalização do processo eleitoral a outros, desde que informem com antecedência e, por escrito, à Diretoria Administrativa da SBPC/ML.

§ 3º - As despesas decorrentes de propaganda serão de responsabilidade de cada chapa.

§ 4º - Cada Chapa Eleitoral deverá apresentar, no momento da inscrição, um Programa de Trabalho relativo às atividades a serem desenvolvidas no biênio.

Art. 45 – Poderão votar e ser votados os Associados: “Membro Fundador”, “Membro Titular” e “Membro Emérito”, em pleno gozo de seus direitos na SBPC/ML.

Art. 46 - A Comissão Eleitoral será constituída por, no mínimo, 03 (três) Associados das Categorias: Membro Fundador, Membro Titular e/ou Membro Emérito, não candidatos, indicados pela Diretoria Executiva, e disciplinará e fiscalizará todas as atividades eleitorais e, dentre eles, designará o seu presidente.

Art. 47 - As eleições dos administradores da SBPC/ML processar-se-ão por voto secreto por sistemática padronizada pela Comissão Eleitoral, a cada 02 (dois) anos, por apuração em Assembleia Geral Extraordinária especialmente convocada para este fim, no ano eleitoral correspondente.

§ 1º - A Comissão Eleitoral e um representante de cada chapa fiscalizarão as várias etapas do processo eleitoral;

§ 2º - Os votos válidos serão contados por chapa completa;

§ 3º - Será vencedora a chapa inscrita que obtiver maioria simples de votos;

§ 4º - Quando houver chapa única inscrita, a eleição dar-se-á por aclamação na Assembleia Geral Ordinária concomitante ao Congresso Brasileiro da SBPC/ML;

Art. 48 – A validação do processo eleitoral regular e a diplomação das Diretorias Executiva e Plena e do Conselho Fiscal eleitos serão efetivadas na Assembleia Geral Ordinária do ano eleitoral, por maioria simples dos votos dos presentes.

§ 1º - Será elaborada, em separado, a “Ata de Validação do Processo Eleitoral Regular

e de Diplomação dos Eleitos”, identificando e qualificando os membros de Diretoria Plena, Diretoria Executiva e do Conselho Fiscal eleitos, com a menção do período dos seus mandatos bienais, que será assinada pelo Presidente da Assembleia Geral Ordinária, seu Secretário e pelo Presidente da SBPC/ML em exercício.

§ 2º - A Ata acima referida deverá ser averbada no Cartório de Registro Civil de Pessoas Jurídicas da jurisdição em que está inscrita a SBPC/ML.

Art. 49 - Qualquer restrição, observação ou impugnação à eleição deverá ser dirigida por escrito à Comissão Eleitoral, com a ciência escrita dos representantes das chapas inscritas.

§ 1º - Se o processo eleitoral for impugnado, com a anuência da Comissão Eleitoral, a Assembleia Geral Extraordinária fará nova eleição naquele local e tempo, para eleger uma das chapas previamente inscritas ou reiniciar o processo eleitoral.

§ 2º - Feita a apuração dos votos nessas circunstâncias, será definida a chapa vencedora por maioria simples e diplomada nessa ocasião.

CAPÍTULO XI

POSSE E MANDATO DAS DIRETORIAS E DO CONSELHO FISCAL

Art. 50 – A posse das Diretorias e do Conselho Fiscal eleitos será pública e ocorrerá na última reunião de Diretoria Executiva do ano eleitoral.

Art. 51 - O exercício do mandato bienal das novas Diretorias Plena e Executiva e do novo Conselho Fiscal terá início no dia 1º de janeiro do ano seguinte ao ano eleitoral.

CAPÍTULO XII

SOCIEDADES REGIONAIS

Art. 52 – Sociedades Regionais poderão filiar-se à SBPC/ML, contanto que suas disposições estatutárias não conflitem com as da SBPC/ML e da AMB, ou com lei, em seu todo ou em parte.

§ 1º - As Sociedades Regionais filiadas conservarão a sua independência administrativa e econômica.

§ 2º - As filiadas regionais deverão ser denominadas de Sociedade (adjetivo designando o local e estado a que pertence) de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial.

CAPÍTULO XIII DISSOLUÇÃO E DESTINO DO PATRIMÔNIO

Art. 53 - A dissolução da SBPC/ML será decidida por Assembleia Geral Extraordinária especificamente convocada para esse fim, sendo vedada a discussão de outra matéria nessa ocasião.

Art. 54 - O cancelamento da inscrição da SBPC/ML como pessoa jurídica no registro competente somente será promovido após o encerramento de sua liquidação pela Diretoria Executiva remanescente.

Art. 55 - No caso de dissolução da SBPC/ML, o remanescente de seu patrimônio líquido reverterá em favor de sociedades médicas regularmente constituídas e reconhecidas como de utilidade pública, conforme escolha pela Assembleia Geral Extraordinária, especificamente convocada, por maioria simples dos votos dos presentes.

Art. 56 - Os bens de consumo considerados inservíveis para a SBPC/ML por defeito, cujo conserto não seja compensador ou, ainda, não adaptáveis por defasagem tecnológica, deverão ter avaliação e destinação devidamente aprovada pela Diretoria Executiva por maioria simples dos votos dos presentes, independentemente de dissolução.

CAPÍTULO XIV CONDIÇÕES PARA AS ALTERAÇÕES DAS DISPOSIÇÕES ESTATUTÁRIAS

Art. 57- As disposições deste estatuto serão alteradas sempre que houver necessidade de adequação aos preceitos técnicos, científicos, legais e às mudanças nas condições de funcionamento da SBPC/ML.

Art. 58 – O anteprojeto das alterações estatutárias será formalizado por uma Comissão Estatutária, apresentado para consulta pública aos associados e analisado pela Diretoria Executiva, com o auxílio de assessoria técnica e jurídica.

Art. 59 – Após a apreciação das sugestões e a consolidação do texto será convocada a Assembleia Geral Extraordinária específica para aprovação das propostas de modificações estatutárias, com antecedência mínima de 30 (trinta) dias, nas formas previstas nos art. 23 e 24 deste estatuto.

Art. 60 – As alterações do estatuto deverão ser aprovadas pelo voto concorde dos associados presentes à Assembleia Geral especialmente convocada para esse fim, na forma regida pelo art. 24 deste estatuto.

Art. 61 – O estatuto alterado e aprovado em AGE deverá ser revisado por advogado e averbado na matrícula do Cartório do Registro Civil de Pessoas Jurídicas em que a

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial

associação tiver sede.

CAPÍTULO XV DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 62 – O texto final contempla as exigências da Lei n.º 10.406, de 10 de janeiro de 2002 (Código Civil Brasileiro), as alterações contidas na Lei Federal n.º 11.127, de 2005, e demais normas complementares, devendo ser promovida a renumeração dos artigos, parágrafos e incisos, bem como a revisão ortográfica e a adaptação dos artigos anteriores aos novos, submetendo-o à avaliação de Assessoria Jurídica.

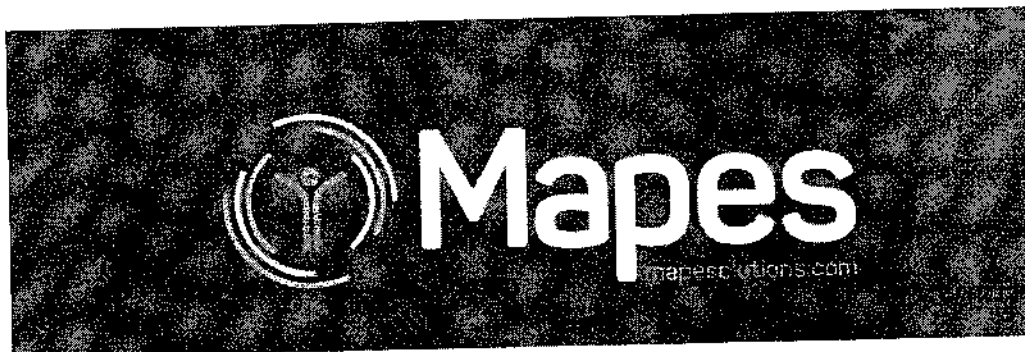
Art. 63 – O presente estatuto, após sua aprovação na Assembleia Geral Extraordinária especialmente convocada e realizada em 13 de maio de 2015, revoga o anterior e entrará imediatamente em vigor, depois de registrado no Cartório competente.

Firmam o presente, em 13 de maio de 2015.

Dr. Adagmar Andriolo
Presidente da Assembleia Geral Extraordinária
CREMESP n.º 22.250
CPF n.º 670.939.658-49

Dra. Carla Doerzapff Chaves
Secretária da Assembleia Geral Extraordinária
CRM-RJ 52-46305-0
CPF – 698.992.747-04

Dra. Zélia Leocádia da Trindade Jardim
Assessora Jurídica da SBPC/ML
OAB/RJ n.º 63.878
CPF n.º 208.579.007-06



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

Dossiê de Valor - Conitec
Documento principal

Relatório final
05/02/2020

Preparado para:

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica

Dr. Alvaro Pulchinelli

Preparado por:

Mariana Rosim
mariana.rosim@mapesolutions.com

Bruno Riveros
bruno.riveros@mapesolutions.com

Marcelo Nita
Marcelo.nita@mapesolutions.com

Declaração de conflito de interesse dos autores

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

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Dossiê de valor do Teste de liberação de interferon gama para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometido

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

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

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

SUMÁRIO

TESTE DE LIBERAÇÃO DE INTERFERON-GAMA (IGRA) PARA DETECÇÃO DE TUBERCULOSE LATENTE EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS	1
1. DESCRIÇÃO CLÍNICA	13
1.1 TUBERCULOSE	13
1.2 EPIDEMIOLOGIA DE TUBERCULOSE NO BRASIL	14
1.3 DIAGNOSTICO DE ILTB	15
1.3.1 <i>Recomendações internacionais</i>	15
1.3.2 <i>Cenário brasileiro</i>	15
1.4 NECESSIDADES MEDICAS NÃO ATENDIDAS E ESTRATEGIAS PARA CONTROLE DE TUBERCULOSE NO BRASIL	16
2. TESTE DE LIBERAÇÃO DE INTERFERON-GAMA	17
3. DOMÍNIO ADMISSIBILIDADE	19
4. DOMÍNIO CLÍNICO	21
4.1 CRITERIOS DE ELEGIBILIDADE	22
4.2 BUSCA DE EVIDENCIAS	22
4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DAS EVIDENCIAS	22
4.4 RESULTADO DA BUSCA	23
4.5 SINTESE DOS RESULTADOS	32
4.5.1 <i>Pacientes HIV</i>	32
4.5.2 <i>Crianças</i>	36
4.5.3 <i>Insuficiência renal</i>	40
4.5.4 <i>Artrite reumatoide</i>	43
4.5.5 <i>Doença inflamatória intestinal</i>	48
4.5.6 <i>Transplantados</i>	49
4.5.7 <i>Outros</i>	52
4.6 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	74
4.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA	75
4.8 QUANTIFERON – TB PLUS	76
5. DOMÍNIO TÉCNICO	78
5.1 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	78
5.2 INDICAÇÃO	78
5.3 COMPONENTES	78
5.4 INSTRUÇÃO DE USO	79
6. DOMÍNIO OPERACIONAL	82
6.1 FATORES HUMANOS E TRENAMENTO	82
6.2 ARMAZENAMENTO, MANUTENÇÃO E DESCARTE	82
6.3 FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO USO DO EQUIPAMENTO MÉDICO-ASSISTENCIAL	83
7. DOMÍNIO ECONÔMICO	85

7.1	OBJETIVO	85
7.2	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	85
7.2.1	<i>População</i>	85
7.2.2	<i>Comparadores</i>	86
7.2.3	<i>Modelo</i>	87
7.2.4	<i>Probabilidades de transição</i>	89
7.2.5	<i>Perspectiva</i>	90
7.2.6	<i>Uso de recursos</i>	90
	TESTES DIAGNÓSTICOS PARA TUBERCULOSE	90
	CUSTOS DE MEDICAMENTOS E RECURSOS DE SAÚDE PARA TUBERCULOSE	91
	CUSTO DO TRATAMENTO DE QUIMIOPROFILAXIA	92
	CUSTOS DE TRATAMENTO DA TUBERCULOSE ATIVA	92
7.2.7	<i>Análise de Sensibilidade Determinística</i>	93
7.2.8	<i>Análise de Sensibilidade Probabilística</i>	93
7.2.9	<i>Resultados</i>	100
7.2.10	<i>Conclusão da análise de custo-efetividade</i>	101
7.3	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	101
7.3.1	<i>Fundamento</i>	102
7.3.2	<i>Populações</i>	102
	CRIANÇAS	102
	PACIENTES HIV POSITIVOS	103
	PACIENTES COM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS	103
	PACIENTES TRANSPLANTADOS – ÓRGÃOS SÓLIDOS	103
	PACIENTES TRANSPLANTADOS – TMO	103
	PACIENTES COM DOENÇA RENAL AVANÇADA EM HEMODIÁLISE	103
	PACIENTES COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS	104
7.3.3	<i>Resultados</i>	104
	CRIANÇAS	104
	PACIENTES HIV POSITIVO	105
	PACIENTES ARTRITE REUMATOIDE	105
	PACIENTES TRANSPLANTADOS – ÓRGÃOS SÓLIDOS	105
	PACIENTES TRANSPLANTADOS – TMO	106
	PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL	106
	PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	106
7.3.4	<i>Conclusão da análise de impacto orçamentário</i>	106
	8. RECOMENDAÇÕES E LIMITAÇÕES DA ANÁLISE	108
	REFERÊNCIAS	111
	ANEXO I. ESTRATÉGIAS DE BUSCA	125
	ANEXO II. BULA DO TESTE IGRA	126

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Incidência de tuberculose no Brasil	14
Figura 2. Registro do QuantiFERON-TB Gold Plus® na ANVISA.	19
Figura 3. Registro do T-Spot TB® na ANVISA.	20
Figura 4. Fluxograma de seleção de artigos:	24
Figura 5. Componentes do ensaio de liberação de IFN- γ	79
Figura 6. Coleta em tubo único.	80
Figura 7. Coleta diretamente nos tubos do teste IGRA.	81
Figura 8. Árvore de decisão.....	86
Figura 9. Modelo de estados transacionais do tipo Markov	87
Figura 10. Gráfico de dispersão – crianças.....	94
Figura 11. Gráfico de dispersão – HIV+.....	95
Figura 12. Gráfico de dispersão – artrite reumatoide.....	96
Figura 13. Gráfico de dispersão – transplante de órgão sólidos.....	97
Figura 14. Gráfico de dispersão – transplante de medula óssea.....	98
Figura 15. Gráfico de dispersão – insuficiência renal.	99
Figura 16. Gráfico de dispersão – doença inflamatória intestinal.....	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos estudos incluídos (HIV+).....	25
Tabela 2. Características dos estudos incluídos (CRIANÇAS).....	26
Tabela 3. Características dos estudos incluídos (demais populações).....	27
Tabela 4. Principais resultados dos estudos incluídos (HIV)	56
Tabela 5. Principais resultados dos estudos incluídos (CRIANÇAS)	59
Tabela 6. Principais resultados dos estudos incluídos (demais populações)	62
Tabela 7. Avaliação do risco de viés e aplicabilidade dos estudos primários (QUADAS-2) – HIV+	74
Tabela 8. Avaliação do risco de viés e aplicabilidade dos estudos primários (QUADAS-2) – crianças....	74
Tabela 9. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (ROBIS)	75
Tabela 10. Probabilidades relacionada à árvore de decisão (IGRA)	87
Tabela 11. Probabilidades relacionada à árvore de decisão (PPD).....	87
Tabela 12. Probabilidades de transição (crianças).....	88
Tabela 13. Probabilidades de transição (HIV).....	88
Tabela 14. Probabilidades de transição (artrite reumatoide)	88
Tabela 15. Probabilidades de transição (transplantados – órgãos sólidos).....	89
Tabela 16. Probabilidades de transição (transplantados – TMO).....	89
Tabela 17. Probabilidades de transição (insuficiência renal)	89
Tabela 18. Probabilidades de transição (doença inflamatória intestinal)	89
Tabela 19. Custo dos testes diagnósticos.....	90
Tabela 20 - Custo de medicamentos e recursos de saúde.....	90
Tabela 21 - Custo da quimioprofilaxia	91
Tabela 22 - Tratamento da tuberculose ativa.....	92
Tabela 23. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em crianças.....	93
Tabela 24. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes HIV positivos	94

Tabela 25. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes com artrite reumatoide.....	95
Tabela 26. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em transplantados de órgão sólidos.....	96
Tabela 27. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em TMO.....	97
Tabela 28. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes com insuficiência renal.....	98
Tabela 29. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes com doença inflamatória intestinal	100
Tabela 30. Market share após a incorporação de IGRA.....	102
Tabela 31. Estimativa do número de pacientes elegíveis em cada população.....	103
Tabela 32. Impacto orçamentário (crianças)	104
Tabela 33. Impacto orçamentário (HIV)	104
Tabela 34. Impacto orçamentário (artrite reumatoide).....	105
Tabela 35. Impacto orçamentário (transplantados).....	105
Tabela 36. Impacto orçamentário (TMO).....	105
Tabela 37. Impacto orçamentário (insuficiência renal).....	106
Tabela 38. Impacto orçamentário (doença inflamatória intestinal)	106

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Acrônimo PICOS.....	21
Quadro 2. Recomendação e nível da evidência de acordo com o sistema GRADE.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLA

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
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
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>)
QFT	QuantiFERON®
QFT-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	Reumatologia, infectologia, nefrologia, pediatria
Descrição da tecnologia	Teste de liberação de interferon-gama – ensaio <i>in vitro</i> que quantifica a liberação de interferon-gama por células T sensibilizadas com o antígeno da MTb.
Mecanismo de ação	Os IGRAs quantificam (in vitro) a resposta imune celular dos linfócitos T CD4+ e CD8+ a antígenos específicos (ESAT-6/CFP-10) do MTb, através da detecção da citocina interferon-gama liberada por essas células.
Justificativa	O teste padrão (PPD) para detecção de tuberculose latente apresenta acurácia prejudicada em pacientes imunocomprometidos, sendo necessárias alternativas para esses pacientes.
População-alvo	Pacientes imunocomprometidos
Descrição da evidência científica clínica	Extenso corpo de evidências mostra que pacientes imunocomprometidos podem se beneficiar do teste IGRA para detecção de ILTB, visto que o mesmo pode apresentar benefícios com relação à acurácia e capacidade de predição de desenvolvimento de TB ativa, em comparação ao PPD. Além disso, o teste IGRA apresenta menor influência no grau de imunocomprometimento do paciente, em comparação ao PPD.
Qualidade da evidência	Associação entre fatores de risco para TB e positividade do teste IGRA – Moderado Capacidade do teste IGRA em prever o desenvolvimento de TB ativa - Moderado
Análise de custo-efetividade	A análise de custo-efetividade com horizonte temporal de cinco anos mostrou que IGRA dominou PPD para crianças contato, pacientes HIV+ e pacientes submetidos a TMO para caso de TB evitado. Para pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos e com

doenças inflamatórias intestinais, houve o mesmo benefício clínico entre os testes e custo incremental de apenas R\$ 240 e \$115 com IGRA, respectivamente. Para pacientes reumáticos e com insuficiência renal, o benefício incremental entre os testes foi pequeno, no entanto o custo incremental com IGRA foi de apenas R\$ 219 e R\$ 156.

Análise de impacto orçamentário

Há potencial de economia para os pacientes HIV+, crianças contato e submetidos a TMO. Embora o impacto orçamentário tenha sido positivo para as outras populações avaliadas, o mesmo foi bastante reduzido.

Recomendação

As evidências clínicas e econômicas, somadas aos benefícios relacionados à logística e adesão, mostram que o teste IGRA apresenta-se como uma alternativa para melhorar o diagnóstico de ILTB no Brasil para pacientes imunocomprometidos, em alinhamento com os três pilares estabelecidos pela Estratégia pelo Fim da Tuberculose.

1. DESCRIÇÃO CLÍNICA

A tuberculose latente está presente em aproximadamente um quarto da população. Pacientes imunossuprimidos apresentam maior risco de desenvolvimento de tuberculose ativa a partir da infecção latente e, nessa população, o teste utilizado para essa infecção apresenta acurácia diminuída. Existe a necessidade de utilização de testes mais apropriados para detecção de infecção latente de tuberculose em pacientes imunossuprimidos.

1.1 Tuberculose

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

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

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

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

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

Estudos demonstram que o tratamento profilático da ILTB, isoladamente, possui uma efetividade de 60% a 90% na prevenção da progressão para TB ativa^{7,15,16}. Assim, o **diagnóstico preciso e precoce e o tratamento correto da ILTB são fundamentais para o controle mundial da infecção por MTb, pois indivíduos que desenvolvem TB ativa são capazes de transmitir a doença**^{1,7,9-11,14,17,18}.

1.2 Epidemiologia de tuberculose no Brasil

Em 2018, foram diagnosticados 72.788 novos casos de tuberculose no Brasil, o que representa uma taxa de incidência de 34,8 casos a cada 100 mil habitantes. Observa-se na Figura 1 que o período de 2009 a 2018 apresentou uma queda média anual de 1% no coeficiente de incidência anual. No entanto, o período de 2017 e 2018 mostrou aumento nesse coeficiente em relação ao período de 2014 a 2016¹⁹.

Entre as regiões, o Norte destaca-se com a maior incidência (44 casos/100 mil habitantes) e o Centro-Oeste com a menor (20,8 casos/100 mil habitantes). Em nível estadual, as maiores taxas encontram-se no Amazonas (72,9 casos/100 mil habitantes) e Rio de Janeiro (66,3 casos/100 mil habitantes)¹⁹.

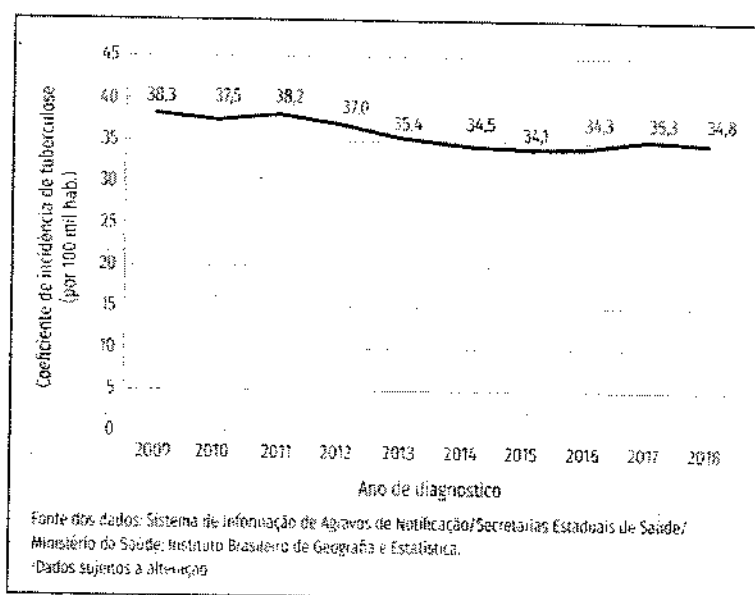


Figura 1. Incidência de tuberculose no Brasil
Fonte: Original de Boletim Epidemiológico 2019¹⁹

Em 2017, foram registrados 4.534 óbitos por tuberculose no país. A taxa de mortalidade anual foi de 2,2 óbitos a cada 100 mil habitantes e, entre 2008 e 2017, apresentou queda anual média de 2,1%¹⁹.

1.3 Diagnóstico de ILTB

1.3.1 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 infecção²⁰.

Além da recomendação, a OMS incorporou o teste IGRA na atualização da lista de testes de diagnóstico *in vitro* essenciais para ampliar a cobertura universal à saúde, direcionar emergências em saúde e fomentar melhora na saúde da população. O teste IGRA foi incorporado nesta lista para diagnóstico de tuberculose latente²¹.

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 antineoplásico²².

De acordo com o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), os testes IGRA possuem uma série de vantagens quando comparados ao PPD, pois apresentam melhor capacidade de detectar a real resposta imunológica do paciente ao bacilo, especialmente em populações que já tenham sido expostas à outras micobactérias ou a BCG; a necessidade de apenas uma visita do paciente ao laboratório, ao contrário do PPD, que requer retorno do paciente para a leitura final, o que aumenta a probabilidade de atingir o diagnóstico final; a redução de possíveis variações interpessoais no resultado, uma vez que o teste é realizado totalmente *in vitro*; e a rapidez na realização do teste²³.

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 negativo²⁴.

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 negativo²⁵.

1.3.2 Cenário brasileiro

Historicamente, o PPD era o único meio para o diagnóstico de ILTB²⁶, mas apresenta diversas limitações como reação cruzada com a vacina BCG e micobactérias não tuberculosas (MBNT), relato de anergia/ resultados falsos negativos em pacientes imunocomprometidos (especialmente HIV positivo), risco de erro na mensuração do tamanho da endureção cutânea e necessidade de duas etapas para conclusão do exame (aplicação intradérmica e leitura após 48-72 horas), dentre outras^{1,12,14,18,27,28}.

De acordo com o Manual de Recomendações do Controle da Tuberculose no Brasil, o método recomendado para o diagnóstico de ILTB em adultos e crianças é o PPD. A realização desse teste é recomendada principalmente em pacientes HIV positivo, em pessoas que tiveram contato com a doença ativa, indivíduos imunossuprimidos e profissionais de saúde²⁹.

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

A OMS lançou em 2017 a Estratégia para o Fim da Tuberculose. As metas são, até o final de 2035, reduzir o coeficiente de incidência em 90% e o de mortalidade em 95%, comparados aos de 2015³⁰.

No Brasil, o Ministério da Saúde desenvolveu o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose, no qual constam três pilares nas quais as ações deverão ser centradas: prevenção e cuidado integrado centrado no paciente com tuberculose; políticas arrojadas e sistema de apoio; e intensificação da pesquisa e inovação³⁰.

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/AIDS³⁰.

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

No segundo pilar, a disponibilização de insumos para o diagnóstico de ILTB é uma estratégia para se conseguir fomentar ações para garantir a realização das atividades de cuidado e prevenção da doença com recursos adequados³⁰. Finalmente, no terceiro pilar, a incorporação de novas tecnologias diagnósticas de maneira oportuna é uma estratégia para aprimorar o controle da TB no Brasil³⁰.

2. TESTE DE LIBERAÇÃO DE INTERFERON-GAMA

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

Através de uma amostra de sangue periférico, os IGRAs quantificam (*in vitro*) a resposta imune celular dos linfócitos T CD4+ e CD8+ à antígenos específicos (ESAT-6/CFP-10) do MTb, através da detecção da citocina interferon-gama liberada por essas células. Existem dois tipos de teste IGRA disponíveis no Brasil, o QuantiFERON e o T-SPOT, que diferem em relação à técnica para mensuração de interferon-gama. Enquanto o QuantiFERON®-TB Gold (QFT®) e o QuantiFERON-TB® Gold Plus (QFT®-Plus), assim como as versões anteriores desses testes, utilizam o ensaio de imunoabsorção enzimática (*enzyme linked immunosorbent assay* - ELISA) para mensuração dos níveis de interferon-gama, o teste T-SPOT.TB® usa o ensaio *immunospot* ligado à enzima (*enzyme linked immunospot* - ELISPOT)^{12,28}.

Como dito anteriormente, os IGRAs possuem vantagens em relação ao PPD, tais como ausência de reação cruzada com a vacina BCG e MBNT, realização do teste em um único momento, não exposição do paciente diretamente ao antígeno e facilidade de implementação e padronização em laboratórios^{10,14,18,28}. Contudo, para a detecção de ILTB, ambos os testes costumam ser utilizados em conjunto e associados a um exame clínico. Neste momento, ainda não há um padrão-ouro definido para o diagnóstico de ILTB^{10,13}. Além disso, nenhum dos testes atuais consegue diferenciar ILTB de infecção ativa¹⁸.

A comparação da acurácia dos IGRAs com o PPD no diagnóstico da ILTB, bem como da possível capacidade de prever progressão para TB ativa, tem sido escopo de estudos realizados em populações com condições clínicas e aspectos epidemiológicos distintos^{11,12,14,31}. 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 IGRAs²⁸. 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^{1,10,13,28,32}. Portanto, a principal questão a ser respondida é como os IGRAs poderiam diferenciar os pacientes com ILTB que progredirão para TB ativa daqueles que não e, ainda mais, se essa distinção seria mais apurada do que a do PPD.

3. DOMÍNIO ADMISSIBILIDADE

Os testes de liberação de interferon-gama (IGRA) registrados 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	Autorização	1.03.222-5
CNPJ	01.334.259/0001-00		
Produto	QuantiFERON-TB GOLD Plus (QFT-G Plus)		

Apresentação/Modelo

1 frasco (0,125ml quando reconstituído); 1 frasco - Padrão IFN-γ Liofilizado; Concentrado 100% de conjugado liofilizado 0,2ml; Concentrado 25% de campo de lavagem 100ml; Diluente Verde 30ml; Solução de paragem de enzimas 15 ml; Solução de substrato de enzimas 30 ml.

Nome Técnico	MYCODACTERUM
Registro	169222E0071
Processo	25351.662458/2018-S1
Origem do Produto	FABRICANTE: QIAGEN GMBH - ALEMANHA
Classificação de Risco	III - Classe III: produtos de alto risco ao indivíduo e ou médio risco à saúde pública
Vencimento do Registro	05/09/2025

Figura 2. Registro do QuantiFERON-TB Gold Plus® na ANVISA.

Consultas

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Consultas: Produtos para Saúde Processos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	VR MEDICAL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS MEDICOS LTDA		
CNPJ	04.718.145-0/001-94	Autorização	9.01.015-1
Produto	T-SPOTS TB		
Apresentação/Modelo	TB 300: 1 x 1 placa de microavaliação; 26 poços, fornecidos como 12 tiras x 8 poços; 2 x 0,2mL de Painel A; 2 x 0,2mL de Painel B; 2 x 0,05mL de controle positivo; 1 x 50µL de conjugado (200x); 1 x 25µL de substrato RCPH81plus.		
Nome Técnico	MYCOBACTERIUM		
Registro	82102512117		
Processo	25321.332911/2015-22		
Origem do Produto	• FABRICANTE: OXFORD IMMUNOTECH LIMITED - REINO UNIDO		
Classificação de Risco	III - Classe III: produtos de alto risco ao indivíduo e de médio risco à saúde pública		
Vencimento do Registro	17/09/2028		

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

4. DOMÍNIO CLÍNICO

Extenso corpo de evidências mostra que pacientes imunocomprometidos podem se beneficiar do teste IGRA para detecção de ILTB, visto que o mesmo pode apresentar benefícios com relação à acurácia e capacidade de predição de desenvolvimento de TB ativa, em comparação ao PPD. Além disso, o teste IGRA apresenta menores alterações de resultado com o aumento do grau de imunocomprometimento do paciente, em comparação ao PPD.

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde³³⁻³⁵, os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

Pergunta

Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que este dossiê foi nortado pelo seguinte acrônimo PICOS (Quadro 1).

Quadro 1. Acrônimo PICOS.

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

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

Dessa forma, foram formuladas as seguintes questões:

- O uso de IGRA apresenta maior acurácia na detecção de ILTB em comparação ao PPD em pacientes imunocomprometidos?

- O uso de IGRA tem maior capacidade em detectar pacientes com ILTB e assim prevenir o surgimento de casos de TB ativa em comparação ao PPD em pacientes imunocomprometidos?
- O desempenho de IGRA é influenciado pelo estado de imunocomprometimento dos pacientes?

4.1 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos que trouxessem a comparação da capacidade dos IGRAs em relação ao PPD em identificar ILTB e prever o desenvolvimento de TB ativa, publicação em português, inglês ou espanhol e textos com publicações completas (excluindo resumos e pôsteres apresentados em congressos).

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

4.2 Busca de evidências

As bases de dados PubMed, Lilacs e Scopus foram utilizadas para a busca de estudos científicos. Salienta-se que Scopus e Embase compreendem o mesmo universo de publicações³⁶, com o diferencial de que Scopus inclui literatura cinza, de forma que por estes motivos Embase não foi buscada. As estratégias de busca utilizadas encontram-se no **Anexo I**.

4.3 Extração de dados e avaliação das evidências

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

A avaliação do risco de viés e aplicabilidade (adequação entre o estudo primário e a pergunta da revisão sistemática) dos estudos primários foram conduzidas utilizando a ferramenta QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*)³⁷. A avaliação do risco de viés das revisões

sistemáticas seguidas de metanálises foi conduzida, utilizando a ferramenta *Risk of bias in systematic reviews* (ROBIS)³⁸.

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde³⁵, qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

4.4 Resultado da busca

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

Um diagrama PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*)³⁹ foi elaborado para ilustrar a seleção e inclusão dos estudos na presente revisão sistemática (Figura 4).

A estratégia de busca retornou 983 títulos e três estudos foram identificados por busca manual, sendo excluídos 848 estudos após a análise cuidadosa do título e do resumo. O texto completo dos 99 estudos foi avaliado, tendo sido identificados e incluídos 69 estudos relevantes para responder às questões propostas para essa revisão sistemática.

As populações de pacientes imunocomprometidos detectadas nos estudos incluídos foram de **crianças contato, pacientes com HIV, pacientes transplantados, aqueles com insuficiência renal em hemodiálise e pacientes com doenças autoimunes candidatos ao tratamento com imunobiológicos**. Foram incluídos 13 estudos com portadores de HIV, sendo que as principais características desse estudo se encontram na Tabela 1. As características dos 13 estudos incluídos sobre diagnóstico de infecção latente de tuberculose ativa em crianças estão apresentadas na Tabela 2. Por fim, as características das demais populações imunossuprimidas se encontram na Tabela 3.

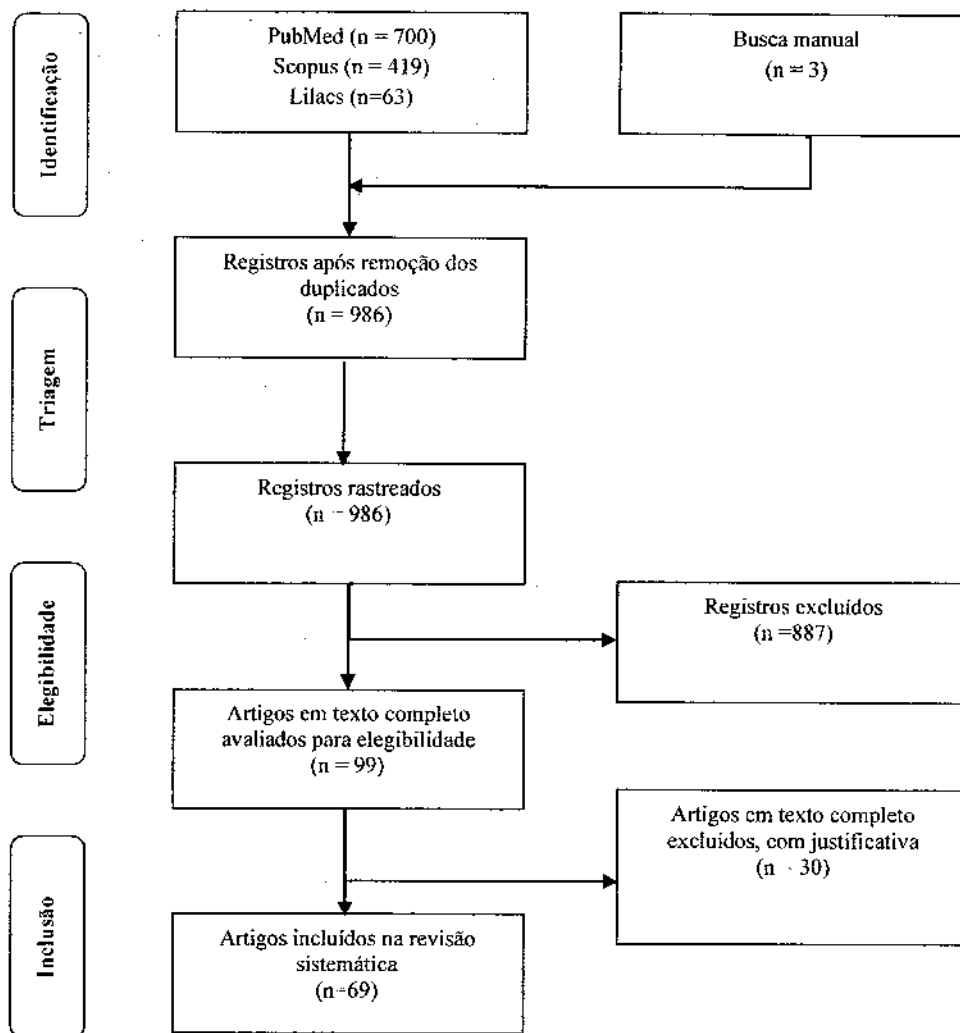


Figura 4. Fluxograma de seleção de artigos.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos (HIV+).

Autores	Ano	País	Desenho	População	Intervenção	Comparadores
Jones et al. ⁴⁶	2007	EUA	Transversal	207 pacientes HIV+	IGRA	PPD
Elzi et al. ⁴¹	2011	Suíça	Retrospectivo	64 pacientes HIV+, que posteriormente desenvolveram TB	IGRA	PPD
Oni et al. ⁴²	2012	África do Sul	Transversal	335 pacientes HIV+	IGRA (<i>m-house</i>)	PPD
Yang et al. ⁴³	2013	Taiwan	Prospectivo	909 pacientes HIV+	IGRA	PPD
Pullar et al. ⁴⁴	2014	Noruega	Longitudinal	298 pacientes HIV+	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD
Rose et al. ⁴⁵	2014	Canadá	Retrospectivo	81 crianças (< 19 anos), HIV+	IGRA	PPD
Souza et al. ⁴⁶	2014	Brasil	Transversal	300 pacientes HIV+	IGRA	PPD
Bourgarit et al. ⁴⁷	2015	França	Prospectivo	506 pacientes HIV+, virgens de tratamento	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD
Mandalakas et al. ⁴⁸	2015	África do Sul	Prospectivo, comunitário	1343 crianças, ≥ 6 meses e < 15 anos; 22,3% HIV+	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD
Leung et al. ⁴⁹	2016	Hong Kong	Prospectivo	150 pacientes HIV+	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD
Lin et al. ⁵⁰	2016	Taiwan	Transversal	233 pacientes HIV+	IGRA (QFT-G e QFT-GIT)	PPD
Khawcharoenporn et al. ⁵¹	2017	Tailândia	Prospectivo	150 pacientes HIV+	IGRA	PPD
Klautau et al. ⁵²	2018	Brasil	Transversal	90 pacientes HIV+, > 18 anos	IGRA	PPD

IGRA: Teste de liberação de interferon-gama; PPD: Prova tuberculínica.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos (CRIANÇAS).

Autores	Ano	País	Desenho	População	Intervenção	Comparadores
Lucas et al. ⁵³	2010	Austrália	Prospectivo	524 crianças	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD
Adetifa et al. ⁵⁴	2010	Gambia	Transversal	285 crianças	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD
Machingaidze et al. ⁵⁵	2011	-	RS + MA	3996 crianças	IGRA	PPD
Song et al. ⁵⁶	2012	Coreia	Retrospectivo	1826 escolares, contatos	IGRA	PPD
Rutherford et al. ⁵⁷	2012	Indonésia	Prospectivo	299 crianças, ≥ 6 meses e ≤ 9 anos, contatos domiciliares	IGRA	PPD
Garazzino et al. ⁵⁸	2014	Itália	Retrospectivo	823 crianças, de 0 a 24 meses	IGRA IGRA + PPD	PPD
Kim et al. ⁵⁹	2015	Coreia	Retrospectivo	7475 adolescentes, contatos	IGRA	PPD
Calzada-Hernández et al. ⁶⁰	2015	Espanha	Retrospectivo	221 crianças (< 18 anos), tratadas com anti-TNF α	1) PPD 2) IGRA (+ PPD)	PPD
Howley et al. ⁶¹	2015	Vietnã	Transversal	2.520 imigrantes (2 a 14 anos)	IGRA	PPD
Perez-Porcuna et al. ⁶²	2016	Brasil	Transversal	121 crianças ≤ 6 anos	IGRA	PPD
Gudjónsdóttir et al. ⁶³	2016	Suécia	Retrospectivo	762 crianças e adolescentes imigrantes	IGRA	PPD
Kim et al. ⁶⁴	2017	Coreia	Retrospectivo	925 adolescentes, contatos	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD
Gabriele et al. ⁶⁵	2017	Grécia	Transversal	79 crianças (tratamento anti-reumático)	IGRA	PPD

IGRA: Teste de liberação de interferon-gama; PPD: Prova tuberculínica; RS: Revisão sistemática; MA – Metanálise.

Tabela 3. Características dos estudos incluídos (demais populações).

Autores	Ano	País	Desenho	População	Intervenção	Comparadores
<u>Falência renal</u>						
Passalent et al. ⁶⁶	2007	Canadá	Estudo transversal	203 pacientes com doença renal em estágio final, fazendo hemodíalise	IGRA	1) PPD 2) Painel de especialistas
Lee et al. ¹²	2009	Taiwan	Estudo prospectivo	32 pacientes com doença renal em estágio final Controles: 32 pacientes saudáveis, pareados pela idade	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD
Hoffmann et al. ⁶⁷	2010	Suíça	Estudo prospectivo	39 pacientes em hemodíalise Controles: 52 participantes sadios	IGRA	PPD
Seyhan et al. ⁶⁸	2010	Turquia	Estudo transversal	100 pacientes em hemodíalise	IGRA	PPD
Rogerson et al. ⁶⁹	2013	-	RS + MA	6828 pacientes com doença renal em estágio final	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD
Al Wakeel et al. ⁷⁰	2015	Arábia Saudita	Estudo prospectivo	243 pacientes adultos em diálise (hemodíalise – 181; diálise peritoneal – 62)	IGRA	PPD
Ferguson et al. ⁷¹	2015	-	Revisão sistêmica e metanálise	Pacientes em hemodíalise (17 estudos – 2.899 pacientes)	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD
Seyhan et al. ⁷²	2016	Turquia	Estudo prospectivo	95 pacientes em falência renal crônica, que realizam hemodíalise regularmente Controles: 90 participantes sadios	IGRA	PPD
<u>Doenças reumáticas</u>						
Ponce de Leon et al. ⁷³	2008	Peru	Estudo transversal	101 pacientes com artrite reumatoide Controles: 93 saudáveis	IGRA	PPD
Vassilopoulos et al. ⁷⁴	2011	Grécia	Estudo transversal	155 pacientes com doença reumática, começando tratamento com anti-TNF	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD

Tannus Silva et al. ⁷⁵	2012	Brasil	Estudo transversal	37 pacientes adultos, com artrite reumatoide	IGRA	PPD
Jung et al. ⁷⁶	2012	Coreia	Estudo prospectivo	281 pacientes em tratamento com agentes anti-TNF	IGRA + PPD	PPD
Ilisa et al. ⁷⁷	2012	-	Análise combinada	2.282 pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite	IGRA	PPD
Kleinert et al. ⁷⁸	2012	Alemanha	Estudo prospectivo	1529 pacientes com doenças reumáticas elegíveis para tratamento com anti-TNF	IGRA (QFT e T-SPOT)	PPD
Costantino et al. ⁷⁹	2013	França	Estudo prospectivo	563 pacientes com artrite inflamatória crônica (artrite reumatoide – 293; espondiloartrite – 270)	IGRA	PPD
Klein et al. ⁸⁰	2013	República Tcheca	Estudo prospectivo	305 pacientes com diversas doenças inflamatórias reumáticas em tratamento ou programadas para tratamento com drogas anti-TNF- α	IGRA	PPD
Song et al. ⁸¹	2013	-	RS + MA	405 pacientes com artrite reumatoide Controles: 339 saudáveis	IGRA	PPD
Jung et al. ⁸²	2014	Coreia	Estudo prospectivo	430 pacientes pré-tratamento com anti-TNF	IGRA	PPD
Lee et al. ⁸³	2015	Coreia	Estudo prospectivo	342 pacientes em tratamento com anti-TNF: Espondilite anquilosante – 176; artrite reumatoide – 166.	IGRA	PPD
Kim et al. ⁸⁴	2015	Coreia	Estudo retrospectivo	842 pacientes reumáticos, candidatos para o uso de terapia com biológicos	IGRA	PPD
Ruan et al. ⁸⁵	2016	-	RS + MA	1940 pacientes com doenças reumáticas em tratamento com agentes biológicos	IGRA (QFT e T-SPOT)	PPD
Sargin et al. ⁸⁶	2018	Turquia	Estudo transversal	109 pacientes com doenças reumáticas, agendados para receberem anti-TNF- α (artrite reumatoide – 70; espondilite anquilosante – 39)	IGRA (QFT e T-SPOT)	PPD

Inflamação Intestinal

Papay et al. ⁸⁷	2011	Áustria	Estudo transversal	149 pacientes em uso de imunomoduladores	IGRA	PPD
Çelkiç et al. ⁸⁸	2015	Turquia	Estudo retrospectivo	76 pacientes com doença inflamatória do intestino (colite ulcerativa – 25; doença de Crohn – 51)	IGRA	PPD, raio X/tomografia de tórax
Abreu et al. ⁸⁵	2016	Portugal	Estudo prospectivo	250 pacientes com doença inflamatória intestinal	IGRA	PPD
Al-Taweet et al. ⁹⁰	2018	Canadá	Estudo transversal	155 pacientes com doença inflamatória intestinal	IGRA	PPD
Amorim et al. ⁹¹	2019	Brasil	Estudo transversal	110 pacientes com doença inflamatória do intestino Controles: 64 participantes	IGRA	PPD
<i>Transplantados</i>						
Kim et al. ⁹²	2010	Coreia	Estudo prospectivo	213 pacientes candidatos ao transplante renal	IGRA	PPD
Mansour et al. ⁹³	2012	Egito	Estudo prospectivo	97 pacientes adultos em falência hepatocelular, candidatos ao transplante de fígado	IGRA	PPD
Hadaya et al. ⁹⁴	2013	Suíça	Estudo prospectivo	205 pacientes recipientes de transplante renal	IGRAS (QFT e T-SPOT)	PPD
Moon et al. ⁹⁵	2013	Coreia	Estudo prospectivo	244 pacientes candidatos ao transplante de células tronco hematopoiéticas (autólogo – 100; alogênico – 144)	IGRA	PPD
Kim et al. ⁹⁶	2013	Coreia	Estudo prospectivo	97 pacientes recipientes de transplante renal	IGRA	PPD
Lee et al. ⁹⁷	2014	Coreia	Estudo prospectivo	391 pacientes adultos, admitidos para o transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas	IGRA	PPD
Muñoz et al. ⁹⁷	2015	Espanha	Estudo prospectivo	50 candidatos a transplante de fígado e 26 candidatos a TMO		
Myint et al. ⁹⁸	2019		RS	24 estudos (N = 7.811 pacientes – transplantados de órgãos sólidos)		

				RS	16 estudos (2 TMO e 13 de órgãos sólidos)		
Nasiri et al. ⁹⁹	2019						
Outros							
Kim et al. ¹⁰⁰	2009	Coreia	Estudo retrospectivo		117 pacientes imunocomprometidos Controles: 94 pacientes imunocompetentes	IGRA	PPD
Laffitte et al. ¹⁰¹	2009	Suíça	Estudo retrospectivo		50 pacientes com psoríase, antes do início do tratamento com anti-TNF	IGRA	PPD
Gupta et al. ¹⁰²	2011	Índia	Estudo transversal		38 pacientes com sarcoidose, 30 pacientes com tuberculose (TB pulmonar – 18; TB extrapulmonar – 12) Controles: 30 participantes saudios	IGRA	PPD
Bélaré et al. ¹⁰³	2011	Dinamarca	Estudo prospectivo		248 pacientes com doença autoimune (colite ulcerativa – 39; doença de Crohn – 54; artrite reumatoide – 111; espondilartropatia – 44)	IGRA	PPD
Ringrose et al. ¹⁰⁴	2011	Canadá	Estudo prospectivo		91 pacientes candidatos ao tratamento com anti-TNF	IGRA	PPD
Tavast et al. ¹⁰⁵	2012	Finlândia	Estudo retrospectivo		109 pacientes (Psoríase – 21; doenças musculoesqueléticas inflamatórias – 74; outras condições inflamatórias – 14)	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD
Paluch-Oleś et al. ¹⁰⁶	2013	Polónia	Estudo prospectivo		90 pacientes candidatos ao tratamento com agentes anti-TNF- α (artrite reumatoide – 81; espondilite anquilosante – 9)	IGRA	PPD
Ramos et al. ¹⁰⁷	2013	Espanha	Estudo transversal		Controles: 20 participantes saudios	IGRA	PPD
Kim et al. ¹⁰⁸	2014	Coreia	Estudo prospectivo		153 pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas (artrite reumatoide – 53; psoríase – 45; doença inflamatória intestinal – 25; espondilartropatia – 22)	IGRA	PPD
Sester et al. ¹¹	2014	Europa	Estudo prospectivo		426 pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas, antes de iniciar o tratamento com anti-TNF 1537 pacientes imunocomprometidos (infecção crônica pelo HIV – 768; falência renal crônica – 270; artrite reumatoide – 199; transplante de órgãos sólidos – 197;	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD

Cadavid et al. ¹⁰⁵	2016	México	Estudo transversal	transplante de células tronco – 103) Controles: 211 participantes imunocompetentes	IGRA	PPD
Sellami et al. ¹¹⁰	2018	Tunisia	Estado transversal	105 pacientes elegíveis para terapia com biológicos 105 pacientes imunocompetentes, com doença inflamatória imunomediada crônica	IGRA	PPD

4.5 Síntese dos resultados

A evidência científica oriunda dos estudos identificados na revisão sistemática será discutida a seguir de acordo com os diferentes subgrupos de pacientes imunocomprometidos, com o objetivo de responder às perguntas propostas, no âmbito de cada população analisada. Os principais resultados dos estudos encontram-se apresentados nas Tabela 4, Tabela 5 e Tabela 6.

4.5.1 Pacientes HIV+

Com relação aos pacientes positivos para o HIV, importante dizer que todos os estudos incluídos tiveram média de contagem de CD4 superior a 350, com exceção do estudo de Elzi e colaboradores (2011)⁴¹, em que a média de CD4 foi de 223. A maior parte dos estudos mostra que o IGRA apresenta acurácia maior^{50,52}, ou ao menos similar⁴⁸, ao PPD. Para este grupo, a sensibilidade dos IGRAs apresentou resultados variando de 39% a 98,6%^{41,48,50,52}. De maneira similar, a sensibilidade do PPD também se apresentou valores de 50% a 75%^{41,48,50,52}.

Visto que não existe padrão ouro para a detecção de ILTB, os resultados de acurácia descritos foram baseados em critérios estabelecidos pelos pesquisadores, como critérios de avaliação clínica ou positividade em ambos os testes. No entanto, outro fator que está relacionado à acurácia dos testes é a relação que o resultado apresenta com fatores de risco. Nesse sentido, observa-se que a maior parte dos estudos mostra que os resultados de IGRA são mais fortemente correlacionados a fatores de risco ou apresentam mais fatores de risco associados a ele, em comparação ao PPD.

Klautau e colaboradores (2018) desenvolveram estudo no Brasil com pacientes com HIV, sendo que a maior parte dos pacientes estava sob tratamento com antirretrovirais, apresentando média de CD4+ de 557,5 (\pm 283,89) células /mm³. O diagnóstico de ILTB foi feito com base na avaliação do risco e na positividade de pelo menos um teste (IGRA ou PPD). Com base nesse critério, estimou-se uma especificidade de 66,67% (43,03% – 85,41%) para o IGRA e de 47,63% (25,71% – 70,22%) para o PPD, enquanto os valores de sensibilidade foram de 98,55% (92,19 – 99,96) vs 69,57% (57,31 – 80,08), respectivamente. No mesmo sentido, os valores preditivos negativo (VPN) e positivo (VPP) também foram superiores com IGRA em comparação ao PPD⁵². O estudo encontrou significativa associação entre IGRA e alto risco de ILTB ($p < 0.001$), ao contrário do observado com PPD ($p = 0,191$). Dessa forma, um resultado negativo para IGRA descarta o diagnóstico ILTB, enquanto aqueles com resultado IGRA+ apresentam maior risco de apresentar ILTB⁵².

Os 21 pacientes que tiveram resultados discordantes (PPD-/IGRA+) apresentavam média de CD4 de 245 células/mm³, significativamente inferior em comparação a pacientes com resultado PPD+/IGRA+ ($p < 0,001$)⁵². Tal resultado mostra que o teste IGRA sofre menor influência do estado de imunocomprometimento do paciente em relação ao PPD, visto que sua positividade não está associada à concentração de CD4 em pacientes com HIV.

Com a análise desses resultados, os autores concluem que IGRA apresentou melhor desempenho em relação ao PPD para detecção de ILTB em pacientes com HIV.

Lin e colaboradores avaliaram ILTB por meio de duas versões do teste IGRA (QuantiFERON-TB Gold - QFT e QuantiFERON-TB Gold In-Tube – QFT-GIT, segundo e terceira gerações respectivamente) em pacientes com HIV que apresentavam média de CD4 de 348 células/ μ L. Ao utilizar o QFT-GIT como referência, os valores de especificidade encontrados por Lin et al. foram 92,5% e 82,5% para o IGRA (QFT) e o PPD, respectivamente ⁵⁰. O mesmo estudo mostrou que VPP e o VPN foram, respectivamente, 64,9% e 87,4% para o IGRA e 30,0% e 95,7% para o PPD⁵⁰. O estudo mostrou ainda que, embora a contagem de CD4 não tenha apresentado correlação com os resultados de nenhum dos testes, pacientes com HIV tiveram menor probabilidade de apresentar resultados positivos tanto para IGRA (3,5% vs 23,1%, $p < 0,001$), como para PPD (77,8% vs 13,5%, $p < 0,0001$). Resultados de IGRA indeterminados foram mais frequentes em HIV+ (4,7%) do que em não infectados (1,9%)⁴⁸. Com base nos resultados, os autores concluíram que PPD isolado não é confiável para diagnóstico de ILTB em pacientes com HIV, sendo recomendado o uso de IGRA, que apresenta maior correlação com fatores de risco, especialmente em países com alta prevalência de vacina BCG⁵⁰.

Embora a concentração de CD4 não tenha resultado em diferença estatisticamente significativa na positividade de nenhum dos testes avaliados, pacientes HIV positivos apresentaram significativamente menor probabilidade de apresentar resultados positivos para ambos os testes em comparação a indivíduos HIV negativos⁵⁰.

O estudo de Elzi et al avaliou pacientes com HIV cuja mediana de CD4 era de 223 células/ μ L. Verificou-se que a concentração de CD4 não influenciou a taxa de positividade do teste IGRA, no entanto, o resultado de PPD se mostrou influenciado pelo estado de imunocomprometimento dos pacientes, sendo que a positividade de PPD foi associada com a contagem de células CD4 (OR 5,11, $p = 0,022$ acima de 100 células/ μ l). Nesse estudo, a sensibilidade foi maior para IGRA (58%) em comparação a PPD (50%)⁴¹.

O estudo de Souza et al., conduzido com 300 pacientes HIV+ de Brasília (DF) que apresentavam mediana de CD4 de 477,5 células/mm³ (98,3% usando retrovirais) comparou IGRA e PPD na detecção de ILTB. Nesse estudo, o IGRA apresentou menor número necessário tratar (NNT) em comparação ao PPD para a identificação de pacientes com ILTB; o NNT para detecção de ILTB foi de 30 pacientes com o uso do PPD e de 21,4 pacientes quando usado o IGRA, indicando que mais pacientes se beneficiam com a utilização do IGRA do que com o PPD⁴⁶. Conclui-se que IGRA foi mais sensível na detecção de casos de ILTB em comparação ao PPD nessa população com baixas taxas de incidência de TB e cobertura universal de BCG.

De maneira similar, para Yang et al., o NNT para prevenir um caso de TB com o uso da terapia preventiva com isoniazida foi de 35 e 22, para PPD+ e IGRA+⁴³. Nesse estudo, os pacientes com HIV+ apresentaram mediana de CD4 de 447, sendo que apenas 6,2% apresentaram concentrações inferiores a 200. A concentração de CD4 foi associada à positividade de ambos os testes.

Ainda no estudo de Yang et al., aos pacientes com PPD+ foi oferecida quimioprofilaxia e todos os pacientes foram acompanhados após diagnóstico por uma média de 2,95 anos. Daqueles que apresentaram PPD+ (25%), cerca de 36% apresentaram IGRA+ e desses, 60,5% aceitaram a quimioprofilaxia. Dos pacientes com IGRA-, 26% receberam quimioprofilaxia. Ao final do período de acompanhamento, foram confirmados 5 casos de TB ativa em uma média de 2,97 anos de seguimento (0,17 por 100 pessoas-ano). Embora esses 5 casos tenham tido resultados positivos para ambos os testes, a incidência de casos de TB ativo para resultados IGRA+ foi de 1,72/100 pessoas-ano, enquanto para PPD+ foi de 1,02/100 pessoas-ano. O risco relativo de desenvolvimento de TB ativa foi de RR: 40,6 (IC 95% 2,1-767,9) para PPD +, 73,9 (IC95% 3,9-1397,7) para IGRA +⁴³. Yang e colaboradores⁴³ observaram que a contagem de CD4 apresenta correlação com ambos os testes, sendo o OR para PPD+ de 1,25 (1,16 – 1,36, p=0) e para IGRA+ de 1,16 (1,06 – 1,26, p=0).

O contato recente foi o fator de risco mais associado à ILTB, tanto para os pacientes IGRA+^{40,43}, quanto para os PPD+^{40,42,43}. Mandalakas et al. desenvolveu estudo com crianças (mediana de 5 anos) com HIV (mediana de CD4 de 1.317/microlitro e 88% recebendo tratamento com retrovirais) e verificou que o risco de resultado positivo para os IGRAs QFT e T-SPOT, e para o PPD aumentou, respectivamente, 18%, 21% e 17% para cada 1 ponto de aumento no escore de contato (p = 0.0004) ⁴⁸. Ainda de acordo com o mesmo trabalho, o IGRA foi mais fortemente associado ao escore de contato em crianças mais novas (p < 0.0001); T-Spot e QFT apresentaram risco 2 e 2,7 maior de positividade nas crianças que tiveram tratamento prévio de TB⁴⁸. Com relação ao estado de imunocomprometimento dos pacientes, o

estudo mostrou que resultados indeterminados são mais frequentes em HIV+ com QFT (4,7%) em comparação ao T. SPOT (0,2%)⁴⁸.

Ainda no estudo de Mandalakas et al., 6% foram diagnosticados com TB ativa após 3 meses de acompanhamento. A sensibilidade do PPD foi de 75%, do T-Spot de 71% e do QFT de 79%. O estudo conclui que existem vantagens na utilização de IGRA para detecção de ILTB em crianças mais novas, com HIV e com contato com TB.

Além do contato recente, Jones et al. ainda identificaram a condição de sem-teto e de usuário de drogas como outros fatores de risco associados à positividade do IGRA⁴⁰. Os indivíduos avaliados no estudo de Jones et al apresentaram média de CD4 de 452 células/mm³, embora pacientes com resultado indeterminado para IGRA tenham apresentado média de 69 células/mm³ ($P < 0,0001$). O mesmo estudo mostrou que a positividade de IGRA estava associada a de fatores de risco de ILTB, enquanto resultado positivo de PPD não está associado (OR = 1,6; $p = 0,039$ vs OR = 0,94; $p = 0,773$)⁴⁰.

Segundo Oni et al., ocorre um aumento de 19% de aumento no risco de IGRA+ por cada ano adicional de educação⁴². Os pacientes apresentaram média de CD4 de 345, sendo que não houve diferença em relação a esse parâmetro em pacientes com resultados negativos e positivos de PPD. No entanto, o *odds ratio* para positividade de IGRA foi duas vezes maior em pacientes com concentração ≥ 200 células/mm³.

No trabalho de Bourgarit et al., os pacientes apresentavam concentração média de CD4 de 483/ μ l, com 71,6% acima de 350 e 6,4% abaixo de 150. Apenas nascimento/residência em local de alta incidência de tuberculose foi associada à positividade de IGRA (OR = 2,49 [IC 95%, 1,34–4,65], $P = 0,0041$). No entanto, a concentração de CD4 não foi associada ao resultado de IGRA. Após seis meses de acompanhamento, a incidência de casos ativos foi de 28,6%, 5,6% e 0,5% quando PPD > 15 mm, entre 5-15 mm ou < 5 mm, respectivamente⁴⁷. Nesse trabalho, a incidência de TB ativa foi de 14,5% para pacientes que apresentaram IGRA+⁴⁷. Nenhum dos pacientes com PPD+ e IGRA- desenvolveram TB ativa.

Khawcharoenporn et al. (79% dos pacientes com CD4 ≥ 200 células/ μ L) acompanharam os pacientes por período de 3 anos e identificaram uma incidência total de 2,78 casos/100 pacientes-ano⁵¹. Nesse estudo, a incidência de TB ativa foi significativamente maior em pacientes IGRA+/PPD-, em comparação a outros grupos (2,78 vs 0 casos/100 pacientes-ano)⁵¹. Importante notar que dos pacientes que receberam

quimioprofilaxia, nenhum desenvolveu TB ativa. Dos pacientes com IGRA+/PPD+, 2 pacientes não realizaram quimioterapia e 1 deles desenvolveu TB ativa. Dos pacientes com IGRA+/PPD-, 3 não receberam quimioprofilaxia e 1 desenvolveu TB ativa. Dos pacientes IGRA-, nenhum recebeu quimioprofilaxia e nenhum desenvolveu TB ativa⁵¹. Conclui-se que IGRA é efetivo em diagnosticar ILTB e guiar o tratamento com quimioprofilaxia entre pacientes com HIV em país de alta endemia de tuberculose.

Por outro lado, outros autores não identificaram nenhum paciente que tenha desenvolvido TB ativa durante o seguimento^{44,45,49}. Esses estudos, no entanto, foram desenvolvidos em países de baixa endemia de TB, como o estudo de Pullar (2014) conduzido na Noruega⁴⁴.

Em resumo, o uso do teste IGRA para detecção de infecção latente da tuberculose em pacientes com HIV apresentou maior especificidade na maior parte dos estudos, além de apresentar maior correlação com fatores de risco para TB, em comparação com PPD. A positividade de IGRA foi fortemente associada com o desenvolvimento de TB ativa, em especial em pacientes que optaram pelo não tratamento com quimioprofilaxia. Por fim, embora alguns estudos tenham mostrado influência da concentração de CD4+ no risco de positividade de ambos os testes, a maior parte dos autores apontou para uma maior influência do imunocomprometimento sobre os resultados de PPD em relação ao IGRA.

4.5.2 Crianças

Os estudos envolvendo essa população incluíram crianças e adolescentes com idades variando de 5 meses a 18 anos. A maior parte dos estudos não avaliou o impacto da idade no risco de positividade dos testes para detecção de ILTB.

Embora estudos feitos com crianças mostrem que os dados de sensibilidade e especificidade sejam conflitantes, pacientes com IGRA+ apresentam maior risco de ILTB do que aqueles com o PPD+.

A revisão sistemática conduzida por Machingaidze et al⁵⁵ identificou 2 estudos que mostraram correlação entre idade e IGRA+, com maior proporção de IGRA+ com aumento da idade. Além disso, a revisão identificou que uma maior proporção de resultados indeterminados estaria relacionada à menor idade das crianças.

Com relação à acurácia do teste IGRA, dos 3 estudos identificados, um mostrou superioridade de IGRA, um mostrou superioridade do PPD e o último sugere similaridade entre os dois. No entanto, 5 estudos mostraram maior especificidade de IGRA para detecção de ILTB em comparação ao PPD, o que estaria relacionado a uma maior capacidade em detectar menos casos falso positivos de ILTB⁵⁵.

O estudo multicêntrico de Garazzino et al⁵⁸ envolveu crianças com idade média de 13,4 meses que foram acompanhadas por um período médio de 6,8 meses. A idade das crianças não foi associada a resultados indeterminados, como observado no estudo anterior ($P = 0,838$). Ao comparar o diagnóstico final dos pacientes com o resultados dos testes aplicados, Garazzino et al⁵⁸ mostrou uma maior sensibilidade de PPD e especificidades similares entre os testes. No entanto, dos 13,11% dos pacientes que apresentaram TB ativa, a maior parte dos casos de TB ativa aconteceu em pacientes que apresentaram resultado IGRA+/PPD-⁵⁸.

De maneira semelhante ao estudo de Garazzino et al⁵⁸, o estudo de Perez-Porcuna realizado no Brasil resultou em valores estatisticamente semelhantes de especificidade do PPD e IGRA (92,0% vs 79,0%), assim como os valores de sensibilidade⁶².

O estudo de Lucas et al. (2010)⁵³ com crianças de 5 meses a 16 anos observou aumento do risco de resultado positivo tanto para IGRA como PPD associado com aumento da idade, sendo que a idade média de pacientes com resultados positivos foi maior do que em pacientes com resultado negativo. Embora não tenha sido observada associação entre fatores de risco e a positividade dos testes para detecção de ILTB, os autores concluem que a baixa concordância entre PPD e IGRA refletem na provável superioridade do teste IGRA, tanto por não possuir os antígenos da vacina BCG, como pelo fato de que 30% das crianças apresentaram IGRA+ e PPD-. Além disso, cerca de 11% dos testes de PPD não foram completos, pelas dificuldades logísticas do mesmo.

O estudo de Adetifa et al (2010)⁵⁴ com contatos de 6 meses a 14 anos não encontrou associação entre a positividade dos testes e presença de vacina BCG, tanto para IGRA como PPD. Para ambos os testes foi observado que o maior grau de proximidade com o caso de TB ativa resultou em maior proporção de casos positivos. O estudo concluiu que os dois testes apresentam performance similar, sendo que uma estratégia de combinação de testes poderia resultar em aumento de sensibilidade e especificidade para detecção de ILTB.

O estudo de Rutherford et al.⁵⁷ com crianças com média de idade de 61 meses mostrou que não havia associação entre a ocorrência de resultados de IGRA indeterminados e a idade dos pacientes ($P=0,28$), no entanto, houve um aumento na proporção de resultados positivos de IGRA em crianças com mais de 60 meses (OR: 1,6 (IC 95% 1,0–2,5, $P = 0,05$).

O risco de resultado positivo aumentou de acordo com aumento no grau de exposição (IGRA $p < 0,001$ e PPD $p < 0,001$). Quando a exposição considerada foi apenas a de mesma casa, apenas IGRA mostrou associação. Dentre os pacientes aqueles que apresentava exposição à TB na vizinhança, observa-se uma maior taxa de IGRA+ em relação a PPD+ (22% vs. TST 10%, $P = 0,05$).

Howley et al. (2015)⁶¹ avaliaram crianças entre 2 e 14 anos e mostraram que crianças mais velhas (10 a 14 anos) apresentaram 3x mais risco de apresentar IGRA+ em comparação ao grupo com crianças de 2 a 5 anos (RR, 3,05; IC 95%: 1,72–5,38). Os resultados com PPD foram semelhantes, mas as associações foram mais fracas. Resultados indeterminados foram mais comuns em crianças mais novas em comparação tanto com crianças de 6 a 9 anos (RR 4,80; IC 95%: 1,0–23,0), como de 10 a 14 anos (RR, 4,5; IC 95%: 1,3–15,2).

Crianças que apresentavam membro da família com TB ativa (confirmada por cultura) apresentaram um risco duas vezes maior de apresentar IGRA+ (RR, 2,24; IC 95%: 1,18–4,28). O risco de PPD+ também foi aumentado, porém com menor intensidade (RR, 1,18; IC 95%: 1,01–1,37). Os autores concluem que as crianças com mais de dois anos deveriam ser testadas preferencialmente com IGRA. O uso desse teste resultaria em menor número de crianças tratadas de maneira desnecessária.

O estudo de Gabriele et al (2017)⁶⁵ analisou crianças com mediana de 12 anos e que apresentavam artrite idiopática juvenil. Os tratamentos reumatológicos foram: monoterapia com medicamentos convencionais (44,3%), combinação de medicamentos convencionais com medicamentos biológicos (39,9%) e com corticosteroides sistêmicos (12,7%), monoterapia com medicamentos biológicos (2,5%) ou monoterapia com corticosteroides (1,3%).

A presença de fatores de risco foi associada com a positividade do teste IGRA (*odds ratio*: 27,6, $P=0,002$). Não foi observada correlação entre fatores de risco e a positividade de PPD nesses pacientes. Não foi observada associação entre os resultados dos testes e vacina BCG ou idade das crianças. O estudo conclui que o teste IGRA seria mais adequado para crianças contato que realizam tratamento para doenças reumáticas. Após seguimento de dois anos não foram observados casos de TB ativa.

Calzada-Hernández et al.⁶⁰ também avaliaram crianças com doenças reumáticas, sendo que nesse estudo os participantes faziam uso de tratamentos anti-TNF- α . ILTB foi diagnosticada em 3 crianças (taxa de prevalência: 1,4 %; IC 95%: 0,4–4,2). O PPD foi positivo em 1 dos casos, enquanto o IGRA foi positivo nos três casos. Não foi detectado nenhum caso de TB ativa no período de acompanhamento de 2,3 anos.

Gudjónsdóttir et al. avaliaram crianças com mediana de idade de 14 anos. Entre as crianças com vacina BCG e PPD positivo ($\geq 10\text{mm}$), 33,0% apresentaram IGRA+, enquanto este valor foi de 76,0% para as crianças com PPD positivo ($\geq 10\text{mm}$) e não vacinadas ($p < 0,0001$)⁶³. Este mesmo trabalho reportou que entre os pacientes IGRA+ e IGRA-, 6,8% e 0,5% apresentaram alteração na radiografia, respectivamente⁶³.

No trabalho desenvolvido por Song et al. (idade média de 17,8 anos), a proporção de contatos próximos foi maior em PPD+ em comparação a PPD- (63% vs 45,1%, $P < 0,001$) e entre PPD+/IGRA+ em comparação com PPD+/IGRA- (66% vs 53,7%, $P < 0,071$). Outros fatores, como histórico familiar e vacina BCG não foram relacionados à positividade dos testes.

Em um período de seguimento de 2 anos, 1,2% dos pacientes desenvolveu TB ativa. Levando-se em conta os resultados do PPD, a taxa de progressão para TB ativa foi maior em PPD+ em comparação a PPD- (6,1% vs 0,6%; $p < 0,001$)⁵⁶. Considerando os pacientes PPD+, a taxa de progressão para TB ativa foi maior em pacientes IGRA+ ($p \leq 0,001$), sendo que nenhum paciente PPD+/IGRA- desenvolveu TB ativa⁵⁶.

No trabalho de Kim et al. (2017), pacientes com idade média de 17,5 anos foram acompanhados por um período de 3,9 anos. Pacientes que apresentaram **PPD+ realizaram IGRA**, sendo que todos os que apresentaram PPD+/IGRA+ receberam quimioprofilaxia, enquanto nenhum daqueles que apresentou PPD+/IGRA- recebeu quimioprofilaxia. Apenas pacientes PPD+/IGRA- desenvolveram TB ativa, visto que não receberam o tratamento com quimioprofilaxia. No entanto apenas 2,7% dos pacientes desenvolveram TB ativa⁶⁴.

No sentido contrário, o estudo de Kim et al. (2015)⁵⁹ conduzido com pacientes com idade média de 17 anos, a progressão para TB ativa foi maior em PPD+/IGRA+ do que em PPD+/IGRA- (HR 16,82, IC 95% 5,84-48,46, $P < 0,001$) em um período de 5 anos de acompanhamento. Importante notar que nenhum dos pacientes analisados recebeu quimioprofilaxia secundária. A incidência de TB ativa para o grupo PPD+/IGRA+ foi de 66,2/1000 pacientes-ano (HR 35,59, IC 95% 14,03-90,31, $P < 0,001$), enquanto para o grupo PPD+/OGRA- foi de 4,0/1000 pacientes-ano (HR 2,05, IC 95% 1,05-4,01, $P < 0,035$).

De maneira similar ao grupo de pacientes portadores do HIV, o contato foi o principal fator de risco associado ao diagnóstico da ILTB, tanto para o IGRA quanto para o PPD. Embora tenham sido observados alguns resultados discordantes entre os estudos avaliados, foi observado que a associação entre a positividade de IGRA e a presença de fatores de risco foi maior, em relação à positividade de

PPD. Além disso, o resultado de IGRA apresentou maior associação com o desenvolvimento de TB ativa após o acompanhamento.

4.5.3 Insuficiência renal

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

O estudo de Seyhan et al (2016)⁷² envolveu pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise e grupo de pacientes saudáveis como controle. A sensibilidade, especificidade, VPP e VPN do IGRA para identificação de TB ativa foi de 100,0%, 62%, 10% e 100,0%, respectivamente^{12,72}. Para o PPD, esses valores foram 25,0%, 67,0%, 3,0% e 95,0%, respectivamente⁷².

A vacina BCG foi associada à positividade de PPD ($P=0,032$) enquanto IGRA+ foi associado com histórico de TB prévia e anomalias na radiografia ($P=0,013$). Após 5 anos de acompanhamento, 4,2% dos pacientes em hemodiálise desenvolveram TB ativa e houve uma diferença na positividade dos testes (100% IGRA+; 75% PPD-), independentemente dos resultados dos testes, nenhum dos pacientes foi tratado para ILTB. Em pacientes submetidos à hemodiálise, houve um caso de TB em um paciente PPD+/IGRA+ e três casos em pacientes PPD-/IGRA+. Nos pacientes saudáveis houve apenas um caso de TB ativa, em um paciente PPD+/IGRA+⁷².

Em comparação ao grupo controle não houve diferença na proporção de pacientes com PPD+ nos pacientes em hemodiálise (31% vs 32%, $p=0,41$). Por outro lado, IGRA+ foi estatisticamente mais frequente em pacientes em hemodiálise (41% vs 25%, $P=0,04$)⁷².

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

A revisão sistemática de Ferguson et al (2015)⁷¹ demonstrou que IGRA apresenta maior sensibilidade e especificidade do que PPD quando são utilizados os desfechos de contato, histórico de TB e alterações radiográficas. O resultado agrupado de sensibilidade e especificidade do PPD foi de 31% e 63%, enquanto IGRA apresentou 53% e 69%, respectivamente. Os autores concluem que a realização de triagem com PPD de pacientes com insuficiência renal deveria ser revista.

Al Wakeel et al (2015)⁷⁰ realizou um estudo prospectivo com 243 pacientes maiores de 18 anos em hemodiálise ou diálise peritoneal. Os pacientes foram triados usando QuantiFERON TB Gold In-Tube

e PPD e foram acompanhados clínica e radiologicamente a cada 3 meses por 2 anos. 45,3% dos pacientes apresentaram IGRA+, enquanto 17,4% apresentaram PPD+. A positividade de IGRA apresentou associação à fatores de risco, como presença de linfonodos palpáveis, TB prévia; pacientes com tosse tiveram maior risco de apresentar IGRA positivo. A positividade de PPD foi associada com história prévia de TB ativa e anormalidade da radiografia. O IGRA apresentou maior sensibilidade (91,67% vs 63,16%) e menor especificidade (71,43% vs 95,52%) em comparação ao PPD.

A metanálise de Rogerson et al. (2013)⁶⁹ avaliou estudos com pacientes em hemodiálise provindos de países com baixa a moderada prevalência de TB. A positividade tanto para PPD como para IGRA foi associada a histórico médico de TB. A metanálise, no entanto, apontou para uma forte associação de IGRA+ com histórico de contato e evidência radiológica, ao contrário do observado com PPD, o que sugere que o teste IGRA tem maior especificidade e sensibilidade em comparação a PPD nesses pacientes. Os autores discutem a necessidade de substituição do teste PPD pelo teste IGRA, ao contrário das diretrizes atuais que sugerem a realização de ambos os testes. Dessa forma, uma revisão das diretrizes deveria ser realizada.

O estudo de Seyhan de 2010⁶⁸ analisou 100 pacientes em diálise. 34% dos pacientes apresentaram PPD+, sendo que apenas a vacina BCG foi associada à positividade de PPD em análise multivariada ($P=0,015$). IGRA+ foi apresentado por 43% dos pacientes, sendo que a positividade de IGRA foi associada a contato com casos de TB ($P=0,026$) e anomalias radiológicas ($P=0,034$). Com base nos resultados, o estudo aponta para a superioridade do teste IGRA na detecção de ILTB em comparação ao PPD, em especial em países em que há ampla vacinação de BCG.

Hoffmann et al (2010)⁶⁷ verificaram que 9% dos pacientes em hemodiálise apresentaram PPD+ e 25% apresentaram IGRA+. A positividade de IGRA foi associada a fatores de risco, como contato prévio com TB, enquanto PPD+ não apresentou tal associação. Embora pacientes submetidos à hemodiálise tenham apresentado menor secreção de interferon, essa redução não teve impacto no resultado do teste, visto que apenas um resultado nesses pacientes foi indeterminado. A positividade de IGRA não foi associada ao estado de imunocomprometimento. Os autores concluem que nesses pacientes, o teste IGRA é mais confiável para o diagnóstico de ILTB, quando comparado ao PPD.

Lee et al (2009)¹² também avaliaram pacientes em hemodiálise em comparação a pacientes saudáveis. O PPD foi positivo em 18,8% dos pacientes em hemodiálise em comparação a 9,4% dos indivíduos saudáveis ($p = 0,47$). A proporção de IGRA+ foi significativamente maior em pacientes em hemodiálise

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

Passalent et al (2007)⁶⁶ verificaram que, dos pacientes em hemodiálise, 12,8% apresentaram PPD+ e 35,5% IGRA+, sendo que o painel de especialistas determinou que 26,1% dos pacientes apresentavam ILTB. Dos participantes que apresentavam histórico de TB ativa, anomalias na radiografia e PPD ≥ 10 mm, IGRA foi positivo em 78,6, 72,7 e 73,1% dos casos. Foi observado PPD+ em 21,4% dos pacientes com histórico de TB e em 18,2% dos pacientes com anomalias radiográficas.

Em análises multivariadas, IGRA+ foi associado com histórico de TB (OR: 7,24; $P=0,007$), anomalias na radiografia (OR 5,48; $P=0,03$) e nascimento em país endêmico (OR 5,45; $P\leq 0,0001$). O único fator associado com PPD+ foi vacina BCG (OR 2,90; $P=0,02$).

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

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

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

4.5.4 Artrite reumatoide

O estudo de Sargin et al (2018)⁸⁶ avaliou pacientes com artrite reumatoide (64,2%) ou espondilite anquilosante (35,8), com idade média de 50 anos, que planejavam iniciar tratamento com anti-TNF- α . Dos pacientes, 62,4% recebiam tratamento com corticosteroides (dose média de 9,7 + 5,2 mg/dia). A positividade de PPD foi associada com o número de cicatrizes de vacina BCG ($p < 0,001$), essa associação não foi observada com relação à positividade de IGRA. Não foi encontrada associação entre a positividade dos testes e o tratamento com corticosteroides.

Foi estabelecido um critério para diagnóstico de ILTB com base na presença de pelo menos um dos seguintes fatores: contato próximo a TB ativa e/ou presença de lesão na radiografia torácica. Com base nesses fatores foram calculadas a sensibilidade e especificidade dos testes. Para o QFT, a sensibilidade foi 73,9% e a especificidade foi 85,7%; para o T-SPOT os valores foram 66,7% e 73,5%, e para o PPD 47,8% e 60,3%, respectivamente⁸⁶.

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

Constantino et al⁷⁹ avaliaram 563 pacientes com artrite reumatoide (52%) e com espondilite anquilosante (48%). Dos pacientes, 16,7% já haviam recebido tratamento prévio com medicamentos biológicos, 49,2% realizaram tratamento com tratamentos convencionais e 45,1% faziam tratamento com corticosteroides. 11,4% dos pacientes foram diagnosticados com ILTB com base no questionário e radiografia, 34,8% com base no PPD e 21,7% com base no IGRA.

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

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

Klein et al 2013⁸⁰ avaliaram 305 pacientes com artrite reumatoide (38,4%), espondilite (36,1%), artrite psoriática (1,9%) e artrite idiopática juvenil (23,6%). O teste foi feito tanto em pacientes pré-tratamento com anti-TNF- α quanto em pacientes já em tratamento. Dos pacientes que faziam uso de tratamento com anti-TNF- α , 48,9% recebiam infliximabe, 25,9% recebiam adalimumabe e 25,2% recebiam etanercepte.

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

Os autores discutem que houve uma alta proporção de pacientes positivos para PPD, o que pode ter sido influenciado pela obrigatoriedade da vacina BCG, por exemplo. Dessa forma, os autores afirmam que PPD+ não pode ser utilizado como única ferramenta para indicação da quimioprofilaxia. Foram observados dois casos de TB ativa e, nesses dois casos, houve positividade de IGRA após o início do tratamento com biológicos. Nesses dois casos, nenhum deles recebeu quimioprofilaxia secundária e, com relação ao PPD, um deles apresentou PPD- e o outro PP+. Todos os pacientes que tiveram IGRA+ foram tratados com quimioprofilaxia e nenhum deles desenvolveu TB ativa. Nenhum caso de TB ativa foi observado em pacientes que apresentaram PPD+ e IGRA-⁸⁰.

O estudo de Vassilopoulos et al.⁷⁴ avaliou a detecção de ILTB em pacientes com doenças reumáticas, sendo elas: artrite reumatoide (48%), artrite psoriática (23%), espondilite anquilosante (20%) e outras espondiloartrite (8%). A positividade de PPD foi associada com radiografia sugestiva de TB prévia (OR = 3,5; P = 0,05). Não houve associação estatisticamente significativa de PPD+ com nascimento e residência em local de alta prevalência de TB, exposição prévia, vacina BCG. O uso de esteroides foi associado negativamente com PPD+ (OR = 0,52; P = 0,06). A presença de ao menos um fator de risco não teve associação estatisticamente significativa com PPD+ (P = 0,12).

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

Ruan et al⁸⁵ desenvolveram revisão sistemática seguida por metanálise, incluindo 11 artigos com pacientes com doenças reumáticas como artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e outras espondiloartrites. Os dados sobre resultados discordantes mostraram uma maior proporção de PPD+/IGRA- (de 6,1 a 32,2 %) comparado com PPD-/IGRA+ (1,4 a 32,4 %).

Observa-se que a vacina BCG foi associada com PPD+ (OR 1,64). A positividade de IGRA foi associada com a presença de ao menos um fator de risco (OR 4,49), como contato prévio com TB, nascimento em área de alta prevalência, radiografia anormal. O tratamento com esteroides e drogas

modificadoras da doença não foram associadas com resultados negativos de IGRA (OR 0,90 e OR 0,96). Por outro lado, a positividade de PPD foi impactada pelo tratamento com ambas as classes de medicamentos (OR 0,45 e OR 0,78)⁸⁵.

Baseado nos dados apresentados, os autores concluem que em pacientes com doenças reumáticas, com vacina BCG e em tratamento com esteroides, o teste IGRA seria uma melhor opção para identificação de ILTB, com menor risco de falso-positivos e falso-negativos. Resultados negativos de PPD devem ser interpretados com cautela, principalmente em pacientes em tratamento com esteroides⁸⁵.

Ponce de Leon et al⁷³ realizaram estudo em que compararam grupo de pacientes com artrite reumatoide e grupo de indivíduos saudáveis. Dos pacientes com artrite, 91,1% estavam recebendo tratamento com prednisona (< 10 mg por dia). Foi observada menor proporção de PPD+ em pacientes com artrite em comparação ao controle (26,7% vs 65,6%, $p < 0,001$), sendo que o mesmo foi observado com IGRA+ (44,6% vs 59,1%, $p = 0,04$). No entanto, a taxa de PPD+ em pacientes com artrite foi de 41% daquela apresentada pelo controle, uma taxa significativamente menor do que aquela do IGRA+ (75%, $p = 0,008$).

A frequência de PPD+/IGRA- foi similar entre pacientes com artrite e controle (22,2% vs 18,1%, $p = 0,646$). No entanto, a frequência de PPD-/IGRA+ foi maior em pacientes com artrite (32,4% vs 15,6%; $p = 0,075$). Os dados sugerem que IGRA seja mais sensível para a detecção de ILTB em relação ao PPD em pacientes com artrite reumatoide⁷³.

O estudo de Kleinert et al⁷⁸ avaliou pacientes com diversas condições reumatológicas, a maioria com artrite reumatoide. A presença de ao menos um fator de risco foi associado com a positividade tanto de IGRA como de PPD, no entanto, apenas a positividade de PPD foi associada com a vacina BCG. Os testes não foram influenciados pela contagem de linfócitos ou uso de prednisona.

Tannus Silva et al.⁷⁵ desenvolveram estudo com pacientes com artrite reumatoide, sendo que 43% faziam uso de corticoides, enquanto 78,3% faziam uso de drogas modificadoras de doença. Dos pacientes que apresentaram PPD+, 80% apresentavam imagem por tomografia compatível com ILTB, no entanto, dos pacientes que apresentaram PPD-, 44% apresentaram alterações na tomografia de tórax. Dos pacientes que realizaram tanto IGRA como PPD, daqueles que apresentaram PPD-/IGRA-, cerca de 73% apresentavam alterações na tomografia de tórax. Além disso, daqueles que apresentavam PPD= ou IGRA+, apenas 43% apresentavam alterações na tomografia.

Lee et al.⁸³ avaliaram pacientes com doenças reumatológicas, 48,5% com artrite reumatoide e 51,5% com espondilite. Drogas imunossupressivas eram administradas em 56,7% dos pacientes; glicocorticoides para 47,7%, metotrexato para 47,1% e lclunomida para 15,8% dos pacientes. PPD+ foi observado em 35,7% dos pacientes e IGRA+ em 30,1%. Todos os pacientes que apresentaram resultado positivo para IGRA foram tratados com quimioprofilaxia, independentemente do resultado do teste PPD.

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

Em pacientes PPD-/IGRA-, a taxa de incidência de TB ativa foi de 341/100.000 pessoas-ano. Dos pacientes PPD+/IGRA- (não receberam quimioprofilaxia), a taxa de incidência de TB ativa foi de 871/100.000 pessoas-ano. Dos pacientes PPD-/IGRA+ (receberam quimioprofilaxia) a taxa de incidência de TB ativa foi de 705/100.000 pessoas-ano. Não houve diferença na incidência de TB entre PPD-/IGRA-, PPD+/IGRA- e PPD-/IGRA+ ($P = 0,661$)⁸³.

Considerando que PPD tem uma menor especificidade em relação ao IGRA, além do impacto da vacina BCG sobre sua positividade, IGRA é considerada uma alternativa para o diagnóstico de ILTB. Os autores concluem que IGRA pode substituir PPD para o diagnóstico de ILTB antes do início do tratamento com anti-TNF α em países com prevalência intermediária de TB e que a vacina BCG é mandatória⁸³.

Dois estudos de Jung et al.^{76,82} avaliaram pacientes fazendo uso de tratamento com anti-TNF α . O estudo de 2012⁷⁶ avaliou pacientes com espondilite (56,2%) e artrite reumatoide (24,6%), observando que o uso de esteroides foi associado a um menor risco de positividade do PPD ($P < 0,05$). Durante um acompanhamento de 1156 dias após início da terapia anti-TNF, 2,1% dos pacientes desenvolveram TB ativa, sendo que todos apresentavam IGRA+ e metade deles apresentaram PPD-. Desses pacientes que desenvolveram TB ativa, aqueles que apresentaram PPD- não receberam quimioprofilaxia, dois terços daqueles que apresentaram PPD+ interromperam o tratamento com quimioprofilaxia e apenas um terço realizou o tratamento completo. Com base nos dados apresentados, conclui-se que em um país com alta prevalência de TB, um diagnóstico baseado no PPD pode ser limitado⁷⁶.

O estudo de Jung de 2014⁸² também avaliou pacientes com espondilite (31,9%), artrite reumatoide (28,8%), doença de Crohn (33%) e colite ulcerativa (3,3%). Durante o acompanhamento de 884 dias após início do tratamento com anti-TNF, 4 pacientes (0,9%) desenvolveram TB ativa, sendo que todos tinham PPD- e metade deles (2) apresentaram IGRA+.

A revisão sistemática conduzida por Song et al.⁸¹ foi formada por sete estudos, avaliando 405 pacientes com artrite reumatoide e 339 indivíduos controle. A taxa de positividade de IGRA foi de 31% em pacientes com artrite reumatoide, em comparação a 40% no controle (RR: 0,802, P = 0,075). Embora essa diferença tenha sido maior no caso da positividade de PPD, não houve também diferença estatística (RR 0,680, P = 0,295).

No estudo de Kim et al (2015)⁸⁴ foram avaliados pacientes que apresentava, artrite reumatoide, artrite psoriática, artrite juvenil e doença de Crohn candidatos ao tratamento com imunobiológicos. Nesse estudo, cinco pacientes desenvolveram TB ativa, resultando em uma incidência de 192,01/100.000 pessoas-ano. Desses dois deles apresentaram IGRA-/PPD- (151,05/100.000 pessoas-ano), sendo que um deles recebeu quimioprofilaxia e o outro não; os outros três pacientes realizaram apenas PPD e um deles teve PPD+ e recebeu quimioprofilaxia, um apresentou PPD- e também recebeu profilaxia e um apresentou PPD- e não realizou a quimioprofilaxia.

Hsia et al⁷⁷ fizeram análise de dados de 2.282 pacientes que participaram de ensaios clínicos de fase III da droga golimumabe. Os pacientes deste estudo apresentavam artrite reumatoide (67%), artrite psoriática (17,6%) e espondilite (15,5%) e todos foram testados com o QuantiFERON-TB Gold In-Tube e PPD. Dos pacientes, 9,4% apresentaram PPD+ e 7% apresentaram IGRA+.

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

Pacientes com vacina BCG possuem maior risco de apresentar PPD+ em relação aos não vacinados (OR 2,47). Na ausência de um padrão ouro, os resultados dos estudos apontam que IGRA apresenta maior especificidade e possivelmente maior sensibilidade do que PPD em pacientes com doenças reumatológicas⁷⁷.

Os dados apresentados mostram que o IGRA em média teve resultado positivo em um número menor de pacientes em relação ao PPD, estando relacionada a um número maior de fatores de risco. Diversos estudos mostraram que PPD tinha sua positividade influenciada pela presença de vacina BCG, o que poderia resultar no maior número de PPD+ nesses pacientes. Além disso, os estudos mostram que ao contrário do que acontece com IGRA, o resultado de PPD pode ser influenciado pelo tratamento com esteroides e drogas modificadoras de doença, além de ser influenciado pelo estado de imunocomprometimento do paciente, como evidenciado pela comparação com indivíduos saudáveis.

4.5.5 Doença inflamatória intestinal

O diagnóstico de ILTB foi avaliado em pacientes com doença inflamatória intestinal no estudo de Abreu et al⁸⁹. Dos pacientes, 81% tinha diagnóstico de doença de Crohn e 19% tinha colite ulcerativa. No início do estudo, 15% não tinham tratamento prévio e 85% já recebiam tratamento; 70% com imunossuppressores e 30% com imunobiológicos. PPD+ foi observado em 23% dos pacientes, enquanto 10% apresentaram IGRA+.

Levando em conta o diagnóstico de ILTB (ao menos um teste com resultado positivo), a sensibilidade de PPD foi de 81%, enquanto a sensibilidade de IGRA foi de 35%. Os autores discutem que a utilização de IGRA seria recomendada em casos em que se dê necessidade de evitar casos falso positivos, visto que o teste IGRA apresenta maior especificidade em relação ao PPD⁸⁹.

Amorim et al⁹¹ avaliaram pacientes com doença inflamatória intestinal, sendo que 83 pacientes tinham doença de Crohn, 20 tinham colite ulcerativa e 52 indivíduos controle. Dos pacientes com doença inflamatória, 56 pacientes ainda não faziam uso de biológicos, enquanto 47 já faziam uso de agentes anti-TNF α .

Quando o IGRA é considerado como padrão, o PPD apresentou baixa sensibilidade (19,05%) e baixo VPP (21,05%). A detecção de ILTB foi aperfeiçoada com a adição do IGRA ao PPD (sensibilidade de 80,95% e VPP de 53,13%). Com base nos dados apresentados, IGRA tem o potencial de ser mais efetivo para detecção de ILTB em comparação ao PPD isolado. O uso de IGRA se justifica nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais antes e durante a terapia anti-TNF α em áreas endêmicas em que existe aplicação ampla de vacina BCG⁹¹.

Al-Taweel et al.⁹⁰ também avaliaram pacientes com doenças inflamatórias intestinais (85,2% com doença de Crohn e 14,1% com colite ulcerativa). PPD+ foi observado em 6% dos pacientes, enquanto IGRA+ foi observado em 4,7%.

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

No estudo de Çekiç (2015)⁸⁸, os pacientes com inflamação intestinal (doença de Crohn e colite), 57,9% receberam infliximabe e 42,1% receberam adalimumabe. Ao contrário do observado nos outros estudos, houve uma maior porcentagem de IGRA+ (44,7%) em comparação a PPD+ (39,5%). O uso de

terapias imunossupressoras não influencia os resultados dos testes ($P=0,318$ para PPD e $P=0,157$ para IGRA).

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

No estudo de Papay et al⁸⁷, 73,1% dos pacientes apresentaram doença de Crohn e 26,9% apresentavam colite ulcerativa. No momento da triagem, 71,6% estavam sob tratamento com imunossupressores. O resultado dos testes foi PPD+ para 12,5% dos pacientes e 7,2% IGRA+.

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

Com base nos resultados apresentados, recomenda-se que o diagnóstico de ILTB seja realizado anteriormente ao início do tratamento com medicamentos imunossupressores.

4.5.6 Transplantados

Órgãos sólidos

O estudo de Kim et al (2010)⁹² foi conduzido com candidatos a transplante renal. Dos pacientes, 10% apresentaram PPD+, 30% apresentaram IGRA+ e 12% apresentaram IGRA indeterminado. 22 pacientes apresentaram fatores de risco para ILTB, sendo que 82% apresentou PPD- e 41% apresentou IGRA-. A sensibilidade e especificidade de PPD foi de 18% e 91%, respectivamente, enquanto de IGRA foi de 53% e 68%. Fatores clínicos de risco não foram associados com a positividade de nenhum dos testes avaliados.

Hadaya et al.⁹⁴ avaliaram a performance de dois testes IGRAs (T-SPOT e QFT) e do PPD em 205 pacientes que realizaram transplante renal e estavam sob tratamento com imunossupressores. A prevalência de PPD+ (≤ 5 mm) foi de 4,5% em comparação a 23,5% para QFT e 20,5% para T-SPOT.

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

Quando detecção de fatores de risco foi usada como base de avaliação, a sensibilidade de T-SPOT, QFT e PPD foi de 33,3%, 33,3% e 7,1%, respectivamente. A especificidade foi de 85,5%, 80,1% e 95,5% e o valor preditivo negativo foi de 81,9%, 81,1% e 78,4%, respectivamente. Após acompanhamento de 2 anos, não ocorreram casos de TB ativa⁹⁴.

Em estudo com pacientes com falência hepática candidatos à transplante de fígado, publicado por Mansour et al., 25,77% dos pacientes apresentaram IGRA+ e 19,6% apresentaram PPD+. Foram identificados fatores de risco em 10,5% dos pacientes com PPD+ (incluindo contato com caso ativo de TB e histórico de exposição ocupacional) e em 24% dos IGRA+ (incluindo casos com alterações radiográficas e/ou tratamento prévio contra TB ativa). Dentre os 10 pacientes identificados com fatores de risco clínico para a ILTB, 80% tiveram PPD- e apenas 40% foram IGRA-⁹³. Os autores concluem que IGRA pode ser uma opção mais adequada para candidatos a transplante hepático.

Kim et al (2013)¹¹¹ avaliaram pacientes candidatos a transplante renal. A diferença na especificidade dos testes não foi estatisticamente significativa (IGRA: 79,3% vs PPD: 86,9%). A positividade de IGRA foi associada com anomalias na radiografia (OR: 27,94), o mesmo não foi observado para a positividade de PPD.

O estudo de Muñoz et al⁹⁷ avaliou pacientes candidatos a transplante de fígado e de células tronco. Nenhum dos pacientes recebeu quimioprofilaxia secundária. O grupo que seria submetido ao transplante de fígado foi acompanhado por um período médio de 47,5 meses pós transplante, sendo que houve um caso de TB ativa (PPD+ e IGRA+). O grupo TMO foi acompanhado por período médio de 47,5 meses pós transplante, durante o qual houve um caso de TB ativo (PPD- e IGRA-). A taxa de TB ativa pós transplante foi baixa e comparável entre os dois testes.

Myint et al⁹⁸ realizaram revisão sistemática seguida por metanálise incluindo 24 estudos. A análise revelou associação entre fatores de risco e a positividade tanto de IGRA como PPD. Tanto para IGRA quanto para PPD o risco de positividade foi maior para pacientes com presença de fatores de risco (PPD: OR 3,17; IGRA: OR 2,78) e evidência radiológica de TB prévia (PPD: OR 3,26; IGRA: OR 3,85).

PPD+ foi associado com histórico de contato com TB ativa (OR 2,96). IGRA+ foi associado com TB prévia (OR 4,07) ou exposição à TB (OR 1,86). Uma comparação entre os testes mostrou que a positividade de IGRA foi mais fortemente associada com a presença de evidências radiológicas de TB (OR: 3,24)⁹⁸.

Os resultados mostram que IGRA tem potencial para ser o melhor teste para o diagnóstico de ILTB pela sua maior associação com evidências radiográficas⁹⁸.

Nasiri e colaboradores⁹⁹ desenvolveram revisão sistemática seguida por metanálise envolvendo 16 estudos com pacientes elegíveis a transplantes; dois dos estudos eram com pacientes elegíveis a transplante de células tronco, enquanto o restante envolveu pacientes que necessitavam de transplante de órgãos sólidos. A análise combinada de dados mostrou que em relação ao PPD, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e *odds ratio* de diagnóstico foram: 46% (IC 95% 38–54%), 86% (IC 95% 75–93%), 46,3% (IC 95% 40–52), 88,7% (IC 95% 87–89) e 5 (IC 95% 2–12), respectivamente. Para IGRA, esses valores foram de: 58% (IC 95% 41–73%), 89% (IC 95% 77–95%), 72,7% (IC 95% 68–76), 80,6% (IC 95% 78–82) e 11 (IC 95% 3–46). A curva SROC (*Summary receiver operating characteristic*) de PPD foi de 0,52 e de IGRA foi de 0,80.

Os autores concluem que IGRA apresenta maior especificidade e sensibilidade em relação ao PPD no diagnóstico de ILTB em candidatos a transplantes. Dessa forma, IGRA deveria ser incluído no algoritmo de triagem desses pacientes⁹⁹.

TMO

Moon et al⁹⁵ aplicaram os testes IGRA e PPD em pacientes antes do transplante de medula óssea. Foi observado que 10% dos pacientes apresentou PPD+, 16% apresentou IGRA+ e 14% apresentou resultado indeterminado. Os pacientes foram acompanhados por período de 0,8 anos e nenhum paciente recebeu quimioprofilaxia por causa do risco de hepatotoxicidade e possibilidade de interação com outros agentes imunossupressores. A taxa de incidência de TB ativa foi de 0,81/100 pessoas-ano. Para pacientes IGRA+ a taxa foi de 2,80/100 pessoas-ano, para pacientes PPD+ a taxa foi de 0/100 pessoas-ano (diferença da incidência: 2,80, P = 0,29).

No estudo de Lee et al¹¹² pacientes que realizaram transplante de medula óssea foram acompanhados durante um período médio de 1,3 anos. 11,5% apresentaram IGRA+ e 7,9% apresentaram IGRA indeterminado. A diferença na taxa de incidência de TB ativa entre IGRA+ e IGRA- foi de 4,7/100 pessoas-ano, P=0,01).

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

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

4.5.7 Outros

O estudo de Cadavid et al (2016)¹⁰⁹ incluiu pacientes com doenças imunomediadas crônicas, sendo que 83% apresentava psoríase, 5% artrite psoriática e os outros 13% apresentavam artrite reumatoide, doença de Crohn e espondilite. Com relação ao tratamento, 76% dos pacientes recebiam esteroides tópicos, 68% recebiam tratamento sistêmico não biológico e 33% recebiam tratamento biológico.

Ao usar como padrão o PPD, a sensibilidade de IGRA foi de 42%, a especificidade foi de 76%, valor preditivo positivo de 69% e valor preditivo negativo de 49%. Ao usar como padrão o teste IGRA, a sensibilidade do PPD foi de 69%, a especificidade de 49%, o valor preditivo positivo de 42% e o valor preditivo negativo de 75,5%. Assim, observa-se que para pacientes candidatos ao tratamento com imunobiológicos o PPD apresentou maior sensibilidade e IGRA apresentou maiores especificidade e valores preditivo e negativo¹⁰⁹.

Pacientes com psoríase candidatos ao tratamento com anti-TNF α foram avaliados por Laffitte et al (2009)¹⁰¹. Houve associação significativa entre a positividade de IGRA e ILTB provável (OR: 7,43), anomalia na radiografia (OR: 25,3) e histórico de exposição a casos de TB ativa (OR: 5,67). Nenhum dos fatores de risco apresentou associação com PPD+. Os pacientes receberam tratamento anti-TNF α por média de 56 semanas. Não foram observados casos de TB ativa nos pacientes PPD+/IGRA-. Os autores concluem que os dados suportam a utilização de IGRA no lugar de PPD no diagnóstico de ILTB.

O estudo de Tavast (2012)¹⁰⁵ envolveu pacientes com psoríase ou com doenças inflamatórias músculo-esqueléticas. A análise de fatores de risco revelou que aqueles nascidos em países endêmicos ou com histórico de contato apresentaram maior risco de PPD+ (OR 2,9; $P < 0,05$). Os únicos fatores correlacionados com a positividade de PPD foram a vacina BCG (OR 2,4; $P < 0,06$) e uso de medicamentos imunossupressores (OR 0,3; $P < 0,05$).

Sellami et al (2018)¹¹⁰ avaliou pacientes com doenças crônicas imunomediadas. Dos pacientes incluídos, 44,8% apresentavam artrite reumatoide, 24,7% apresentavam espondilite e 20% apresentavam doença de Crohn, além de outras. 79% dos pacientes receberam tratamento com um medicamento biológico, enquanto 20,9% realizaram tratamento com 2-3 tipos de medicamentos biológicos. A duração do acompanhamento após início do tratamento com imunobiológicos foi de $4,8 \pm 1,4$ anos.

Houve PPD+ em 45,7% dos pacientes e IGRA+ em 21,9%. A positividade de IGRA não foi influenciada pelo tratamento com corticosteróides ou imunossupressores, porém PPD+ foi significativamente menos frequente nesses pacientes (35,1% vs 42,5%, $p = 0,031$)¹¹⁰.

A sensibilidade, especificidade e acurácia de IGRA foi de 26,14%, 100 e 75,3%. Para PPD foi de 73,9%, 80,65 e 73,6%, respectivamente ¹¹⁰, ou seja, como já apresentado anteriormente, IGRA apresentou menor sensibilidade e maior especificidade em comparação ao PPD¹¹⁰. Os autores discutem que IGRA deveria ser incluído na estratégia de diagnóstico de ILTB em pacientes doenças inflamatórias crônicas, levando em conta que o uso de IGRA resultaria em uma drástica diminuição na utilização de quimioprofilaxia¹¹⁰.

Kim et al (2009)¹⁰⁰ compararam pacientes imunocomprometidos com pacientes imunocompetentes. O grupo de pacientes imunocomprometidos era formado por 117 pacientes, dos quais 40 estavam realizando tratamento com drogas imunossupressoras, 23 tinham diabetes, 28 estavam sendo tratados com quimioterapia para tumores sólidos, 7 para neoplasias hematológicas, 11 foram submetidos a transplantes, 6 apresentavam doença renal crônica, 1 cirrose e 1 paciente era HIV+.

A taxa de PPD+ foi estatisticamente inferior em pacientes imunocomprometidos em comparação com imunocompetentes (10,3% vs. 27,7%, $p = 0,001$), enquanto a taxa de IGRA+ foi semelhante entre os grupos (21,4% vs. 25,5%). No entanto, a proporção de casos indeterminados foi maior em pacientes imunocomprometidos (21,4% vs 9,6%, $p = 0,021$)¹⁰⁰.

Os autores concluem que os dados mostram que IGRA é mais sensível em relação ao PPD em pacientes imunocomprometidos. No entanto, devido ao número de pacientes com resultado indeterminado, recomenda-se a utilização de ambos os testes para diagnóstico de ILTB.

O estudo de Gupta (2011)¹⁰² comparou pacientes com sarcoidose, pacientes com TB e pacientes saudáveis. Foi observado que PPD- foi mais frequente em pacientes com sarcoidose em comparação ao controle saudável (89,5% vs. 60%, $p = 0,004$) ou TB (89,5% vs. 23,3%, $p < 0,001$). Não houve diferença na frequência de positividade de IGRA em comparação a controles (34,2% vs. 50%, $p = 0,19$) e foi maior em pacientes com TB (60% vs. 34,2%, $p = 0,03$). Os dados mostram que IGRA pode ser um teste de maior acurácia para diagnóstico de ILTB.

Bélarde et al.¹⁰³ realizaram estudo prospectivo multicêntrico que incluíram pacientes com colite ulcerativa (15,7%), doença de Crohn (21,8%), artrite reumatoide (44,8) e espondiloartropatia (17,7%). O estudo mostrou que o tratamento com prednisona foi fortemente associado com PPD- (OR: 0,22, $p=0,018$) e com aumento do risco de IGRA indeterminado (OR: 16,1; $P < 0,001$). Nenhum efeito foi observado para corticosteroides de longa ação. Doses ≥ 10 mg de prednisona foram associadas a um maior risco (27%) de resultados indeterminados para IGRA. Os dados mostram que o diagnóstico de ILTB deve ser realizado anteriormente ao início do tratamento com corticosteroides.

Ringrose et al.¹⁰⁴ avaliaram pacientes que iniciaram tratamento com anti-TNF α . Dos 26 pacientes que foram diagnosticados positivamente para ILTB, 14 iniciaram a terapia com anti-TNF α e permaneceram durante o período de 6 meses.

Os pacientes foram testados após 3 meses do início do tratamento. Em comparação com o período anterior ao tratamento, houve uma diminuição significativa, da medida do PPD de 16,8 mm para 10 mm ($p=0,013$). Na terceira medição, houve, no entanto, um retorno das medidas para cerca de 14 mm. Não houve diferença durante o tempo de acompanhamento nos resultados de IGRA. O estudo mostra o efeito da imunossupressão do paciente sobre o resultado do teste PPD, sendo que IGRA não foi suscetível ao tratamento com anti-TNF¹⁰⁴.

O estudo de Paluch-Oles¹⁰⁶ avaliou pacientes com artrite reumatoide (90%) e espondilite (10%). PPD+ foi observado em 28,9% dos casos, enquanto IGRA+ foi observado em 22,2%. No grupo controle (indivíduos saudáveis) 20% apresentaram IGRA+ e 55% apresentaram PPD+. Apenas pacientes IGRA+/PPD+ receberam quimioprofilaxia secundária. Em pacientes IGRA+/PPD-, um desenvolveu TB ativa (não fez quimioprofilaxia). Em população com vacina BCG, o teste IGRA tem o potencial de melhorar a identificação de ILTB antes do início do tratamento anti-TNF.

Ramos et al avaliaram pacientes com artrite reumatoide ($n = 53$), psoríase e artrite psoriática ($n = 45$), doenças intestinais inflamatórias ($n = 25$), espondiloartropatia ($n = 22$), hidradenite ($n = 3$) e lúpus ($n = 2$), entre outros. PPD+ foi observado em 28,1 % e IGRA+ em 9,8%. Houve um aumento de *odds ratio* para PPD+ com vacina BCG (OR, 2,4). Houve aumento de *odds ratio* de IGRA+ com nascimento em país endêmico (OR, 29,3), vacina BCG (OR, 5,1), tratamento ou diagnóstico prévio de TB (OR, 15,7), histórico de contato (OR, 8,0). Pacientes utilizando imunossupressores apresentaram menor risco de IGRA+ (OR, 0,2). Não houve diferença significativa na performance de PPD¹⁰⁷.

Pacientes que iniciaram tratamento com anti-TNF α foram avaliados por Kim et al (2014)¹⁰⁸, sendo que a positividade de PPD ocorreu em 22,3% dos pacientes, enquanto a positividade de IGRA foi detectada em 16%. Os pacientes apresentavam espondilite, artrite reumatoide, doença de Crohn e colite ulcerativa. Durante acompanhamento de 249 dias, seis casos de TB ativa foram detectados, sendo que todos eles apresentavam IGRA- e PPD-.

No trabalho de Sester et al.¹¹ pacientes imunocomprometidos (HIV, falência renal crônica, artrite reumatoide, transplante de órgãos sólidos, e transplante de células tronco. A análise também foi feita com grupo de pacientes imunocompetentes.

Houve associação moderada de IGRA+ com exposição prévia à TB (OR: 2,0). O mesmo foi observado em pacientes com insuficiência renal (OR, 2,2). Tanto PPD como IGRA apresentaram associação com exposição em pacientes com artrite reumatoide (OR 2,7 vs 4,9). 11 pacientes (10 HIV e 1 transplantado) desenvolveram tuberculose em um período de seguimento médio de 1,8 anos, destes, 6 apresentaram resultado negativo ou indeterminado em todos os testes. Ainda neste estudo, a incidência de TB em pacientes com HIV foi maior com PPD+ (3,25 casos/ 100 py) em comparação ao QFT (1,31 casos/ 100 py) ou ao ELISPOT (1,78 casos/100 py)¹¹. Quando analisaram a população geral do estudo, para os pacientes que não receberam tratamento para ILTB, a incidência de TB ativa em 5 anos de seguimento foi de 0,71/100 py para os casos QFT+ e 0,11/100 py para os casos QFT- e 1,15/100 py e 0,15/100 py para os casos PPD+ e PPD-¹¹.

A revisão de Sester (2014) mostrou que a proporção de resultados positivos em HIV+ e pacientes transplantados foi menor quando PPD foi utilizado em comparação ao IGRA¹¹.

Tabela 4. Principais resultados dos estudos incluídos (IIIV)

Autores	P	I	C	O	Resultados
Jones, 2007 ⁴⁰	207 pacientes HIV+	IGRA	TST	Associação entre fatores de risco conhecidos para a infecção TB e as taxas de positividade do QFT-G e TST em pacientes HIV+	6,8% apresentaram PPD+ 5,8% apresentaram IGRA+ 2,5% apresentaram PPD+/IGRA+ 4% PPD+/IGRA-; 3% PPD-/IGRA+
Elzi, 2011 ⁴¹	64 pacientes HIV+, que posteriormente desenvolveram TB (confirmada por cultura)	IGRA	TST	Sensibilidade do T-SPOT.TB em comparação com o TST na identificação de indivíduos HIV+ com ILTB	Resultado positiva do IGRA está estatisticamente associada ao número de fatores de risco de ILTB, enquanto resultado positivo de PPD não está associado: OR = 1,6; p = 0,039 vs OR = 0,94; p = 0,773, respectivamente. A sensibilidade na detecção de ILTB com IGRA foi de 39% (95% CI 27-51%). Quando os resultados indeterminados foram excluídos, a sensibilidade foi de 58% (95% CI 43-74%). A sensibilidade do PPD foi de 50% (95% CI 35-65%). Resultados de IGRA não tiveram correlação com CD4 (Coeficiente de Spearman r = 0,02).
Oni, 2012 ⁴²	335 pacientes HIV+	IGRA (in-house)	TST	1) Prevalência da ILTB 2) Fatores de risco associados à ILTB em pacientes HIV+	Prevalência de ILTB foi de 52,7% e 61,2% para PPD e IGRA, respectivamente. Ser um contato recente de TB foi associado a PPD+ 19% de aumento no risco de IGRA+ por cada ano adicional de educação Não houve correlação entre PPD e CD4. OR de IGRA+ → CD4 ≥ 200: 2,07 (0,99-4,34, p = 0,054) e ART: 0,10 (0,01-1,02, p = 0,052). 25% dos pacientes apresentaram PPD+ (> 5 mm) e 15% apresentaram IGRA+. Histórico de contato foi associado a um resultado positivo em ambos os testes. CD4 apresenta correlação com ambos os testes. OR de PPD+ → 1,25 (1,16 - 1,36, p = 0) e IGRA+ → 1,16 (1,06 - 1,26, p = 0).
Yang, 2013 ⁴³	909 pacientes HIV+	IGRA	TST	Diagnóstico de ILTB	FU: 2,97 anos, houve a ocorrência de 5 casos de TB ativa (0,17 por 100 pessoas-ano). RR: 40,6 (IC 95% 2,1-767,9) para PPD+, 73,9 (IC95% 3,9-1397,7) para IGRA+, 226,5 (IC95% 12,0-4284) para ambos os resultados positivos. NNT para prevenir um caso de TB para PPD+, IGRA+ e ambos os testes positivos foi de 35, 22 e 8.
Pullar, 2014 ⁴⁴	298 pacientes HIV+	IGRAS (QFT e T-SPOT)	TST	1) Progressão para TB ativa 2) Taxas de reversão e conversão nos IGRAs seriados	Diagnóstico de ILTB = IGRA+. 21% diagnosticados como ILTB → 61% receberam tratamento Nenhum paciente tratado ou não tratado com ILTB apresentou TB ativa durante o FU de 24 meses. Resultados consistentemente positivos para IGRA foram observados em 12/17 dos pacientes com ILTB tratados (7 PPD+, 2 PPD-, 3 sem PPD), 1/17 reverteu para negativo após 3 meses (PPD-), enquanto 4/17 reverteu em 12 meses (3 PPD+, 1 PPD+). No grupo não tratado, IGRA+ foi observado em 4/16 pacientes (3 PPD+, 1 sem PPD), 7/16 reverteu e permaneceram IGRA- por 24 meses (4 PPD-, 3 sem PPD), enquanto 4/16 reverteu, mas resultaram em IGRA+ novamente em 12 meses (3 PPD-, 1 PPD+). Um paciente com IGRA- no baseline se tornou positivo após 3 meses. 18,5% das crianças apresentaram IGRA+. Ao repetir o teste em 17 semanas, 79% dos casos foram revertidos para IGRA-.
Rose, 2014 ⁴⁵	81 crianças (< 19 anos), HIV+	IGRA	TST	Tratagem da ILTB	Não houve nenhum resultado PPD+ no baseline. Um resultado sofreu conversão para PPD+. Não houve TB ativa em 2 anos de FU.

Sousa, 2014 ⁴⁶	300 pacientes HIV+, com AIDS	IGRA	TST	Diagnóstico de ILTB	<p>18 pacientes (6%, IC 95%: 3,6%-9,3%) apresentaram ILTB. Desses, 10 (55,6%, 95% CI: 30,8%-78,5%) foram detectados com PPD e desses 6 (60%, 95% CI: 26,2%-87,8%) também tinham IGRA+.</p> <p>4 (1,3%, IC 95%: 0,04%-2,63%) apresentaram apenas PPD+; 8 (2,7%, IC 95%: 0,8%-4,5%) apresentaram apenas IGRA+. Aumento de 81,8% no risco relativo de ILTB quando IGRA é adicionado ao PPD.</p> <p>O NNT para detecção de ILTB foi de 30 com o uso de PPD e 21,4 quando usado IGRA. Quando IGRA foi utilizado em conjunto com PPD, o NNT para detectar um caso adicional de ILTB foi de 36,2.</p> <p>13,5% dos pacientes apresentaram IGRA- 15,9% apresentaram PPD > 5 mm</p> <p>Após 6 meses de FU: 8 (2%) pacientes desenvolveram TB ativa. Todos tinham IGRA- A incidência de TB ativa foi de 14,5% em pacientes com IGRA+ e 28,6%, 5,6% e 0,5% quando PPD > 15 mm, entre 5 - 15 mm ou < 5 mm, respectivamente.</p> <p>Nenhum paciente IGRA- e PPD+ desenvolveu tuberculose.</p> <p>TB ativa foi detectada em 6% das crianças após 3 meses. A sensibilidade do PPD (75%), TSPot (71%) e QFT (79%) foi similar.</p> <p>PPD e QFT positividade foi maior do que T-SPOT em crianças sem contato. Crianças sem HIV → Mais resultados IGRA+/PPD-</p> <p>O risco de resultado positivo para PPD, QFT e T-SPOT aumentou 17, 18 e 21% para cada 1 ponto de aumento no escore de contato (P=0,0004).</p> <p>O resultado de IGRA foi mais fortemente associado ao escore de contato em crianças mais novas (P<0,0001)</p> <p>Resultados de IGRA indeterminados foram mais frequentes em HIV+ (4,7%) do que não infectados (1,9%).</p> <p>IGRA foi mais fortemente associado com score de contato em crianças mais novas (P<0,0001) No baseline, os resultados foram PPD+, T-SPOT+ e QFT- para 5,5%, 5,6% e 4,9%, respectivamente.</p> <p>A conversão ocorreu em 8,9%, 5,0% e 10,7% de PPD, T-SPOT e QFT, respectivamente, nenhum caso foi associado com alteração em CD4 ou carga viral.</p> <p>Mais da metade dos resultados de T-SPOT e QFT sofreram conversão para resultados negativos. Nenhum teste detectou o único caso de TB ativa observada após 798 pessoas-ano de FU.</p> <p>Indivíduos HIV+ tiveram significativamente menor risco de apresentar QFT-G+ (3,5% vs 23,1%, p < 0,001. OR: 0,40) e QFT-GIT+ (7,0% vs 28,6%, p < 0,001. OR 0,28, p = 0,05) do que indivíduos sem HIV. Assim como PPD+ entre pacientes com HIV e sem HIV (77,8% vs 13,5%, p<0,0001).</p> <p>Resultados indeterminados são mais frequentes em HIV+ com QFT-G (9,3% vs 0,7%, p = 0,002), mas não com QFT-GIT (2,3% vs. 2,0%, p = 1,00).</p> <p>A contagem de CD4 não influenciou resultados de IGRA.</p> <p>Utilizando QFT-GIT como padrão para o diagnóstico de ILTB, PPD e QFT apresentaram baixa sensibilidade (66,7% e 51,5%, respectivamente). QFT teve especificidade mais alta do que PPD (92,5% vs 82,5%), maior VPP (64,9% vs 30,0%) e menor VPN (87,4 vs 95,7%).</p>
Bourgarit, 2015 ⁴⁷	506 pacientes HIV+, virgens de tratamento	IGRAs (QFT e T-SPOT)	TST	Triagem da ILTB em pacientes HIV+	
Mandalakas, 2015 ⁴⁸	1343 crianças, ≥ 6 meses e < 15 anos; 22,3% HIV+ (836 com exposição a TB e 507 sem exposição).	IGRAs (QFT e T-SPOT)	TST	Detecção do <i>M. tuberculosis</i>	
Leung, 2016 ⁴⁹	150 pacientes HIV+	IGRAs (QFT e T-SPOT)	TST	Positividade dos T-Spot, TB, do QFT e do TST	
Lin, 2016 ⁵⁰	233 pacientes (63% sem HIV e 37% HIV+)	IGRA (QFT-G e QFT-GIT)	TST	<p>1) Prevalência da LTBI em indivíduos HIV+ e HIV-;</p> <p>2) Performance dos dois IGRAs em indivíduos HIV+ e HIV-;</p> <p>3) Concordeância entre QFT-G, QFT-GIT e TST;</p> <p>4) Fatores de risco associados com os IGRAs+.</p>	

Incidência de TB ativa foi significativamente maior em pacientes que recusaram tratamento de ILTB em comparação àqueles que receberam tratamento (11,11 vs 0/100 pacientes-ano; P < 0,001).

1) avaliar a incidência de TB;
3) conversão e reversão dos resultados em IGRA +

TST

IGRA

150 pacientes HIV+,

**Khawcharoenpor
n, 2017**

A incidência de TB ativa foi significativamente maior em pacientes IGRA+/PPD-, em comparação a outros grupos (2,78 vs 0 casos/100 pacientes-ano)

Nenhum paciente com IGRA-/PPD- tiveram conversão de PPD durante o período do estudo. Entre 69 pacientes com alto risco e 21 pacientes com baixo risco de ILTB, PPD foi positivo em 69,5% e 52,4%, enquanto IGRA foi positivo em 98,5% em 33,3% pacientes, respectivamente. Não houve associação entre PPD e risco (P = 0,191). Porém, houve alta associação entre IGRA e risco de ILTB (p < 0,001).

1) Diagnóstico de ILTB
2) Acurácia do IGRA e do TST

TST

IGRA

90 pacientes HIV+,
> 18 anos

Klantaui, 2018

Os valores de acurácia foram (para PPD e IGRA, respectivamente):

- Sensibilidade: 69,57% (57,31 – 80,08) vs 98,55 (92,19 – 99,96)
- Especificidade: 47,62 (25,71 – 70,22) vs 66,67 (43,03 – 85,41)
- VPP: 81,36 (69,09 – 90,31) vs 90,67 (81,71 – 96,16)
- VPN: 32,26 (16,68 – 51,37) vs 93,33 (68,05 – 99,83)

FU: follow up; IGRA: testes de liberação de interferon gama; ILTB: infecção latente de tuberculose; NNT: número necessário tratar; OR: Odds ratio; PPD: teste tuberculínico; RR: relative risk; TB: tuberculose; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Tabela 5. Principais resultados dos estudos incluídos (CRIANÇAS)

Autores	P	I	C	O	Resultados
Lucas, 2010 ⁵³	524 crianças (entre 5 meses e 16 anos)	IGRAs (QFT e T-SPOT)	TST	Positividade dos testes Diagnóstico de ILTB	O contato domiciliar foi definido como um fator preditivo de positividade dos testes IGRA e PPD. A vacina BCG não foi um fator preditivo. Para contato domiciliar → OR: 2,5 (0,9 – 6,5) vs 2,4 (1,0 – 5,8) vs 4 (1,7 – 9,5); p= 0,001, para T-SPOT, QFT e PPD, respectivamente. Aumento do risco de resultado positivo foi associado com aumento da idade. A idade média de pacientes com resultados positivos foi maior do que em pacientes com resultado negativo. Os resultados foram de 26,5%, 33,0%, e 33,5% para PPD+, T-SPOT+ ou QFT+. A combinação de IGRA com PPD aumentou a sensibilidade na detecção de ILTB (9,3%-9,6%) especialmente em contatos com maior exposição, mas foi associada com menor especificidade (9,9%-11,3%). O risco de resultado positivo aumentou com o grau de exposição a TB para os três testes, mas com maior aumento para PPD, OR: 6,6 (1,7 – 25,2) vs 4 (1,4 – 11,4) vs 15 (4,7 vs 47,2) para T-SPOT, QFT e PPD, respectivamente. 5 estudos mostraram maior especificidade de IGRA para detecção de ILTB em comparação ao PPD. 2 estudos mostraram correlação entre idade e IGRA+, com maior proporção de IGRA+ com aumento da idade. Os resultados com relação à sensibilidade são conflitantes. Dos 3 estudos identificados, um mostra superioridade de IGRA, um mostra superioridade do PPD e o último sugere similaridade entre os dois. Em 1.826 contatos, 21 (1,2%) desenvolveram TB ativa (FU; 2 anos) A taxa de progressão para TB ativa foi maior em PPD+ (6,1%) em comparação a PPD- (0,6%); P < 0,001. Em PPD+, a taxa de progressão para TB ativa foi maior em IGRA+ (18,75%) do que IGRA- (0%), P = 0,001. Nenhum PPD+/IGRA- progrediu para TB ativa. A proporção de contatos com vacina BCG não foi estatisticamente diferente entre PPD- e PPD+ (70,2% vs 70,0%, P 5,952), mas foi significativamente maior em PPD+/IGRA- comparado com PPD+/IGRA+ (83,6% vs 65,5%, P < 0,001). O risco de resultado positivo aumentou de acordo com aumento no grau de exposição (IGRA; P<0,001 e PPD P<0,001). Quando a exposição considerada foi apenas a de mesma casa, apenas IGRA mostrou associação. PPD apresentou menor risco de ser positivo com exposição na vizinhança do que IGRA (P = 0,05). Crianças com vacina BCG se mostraram menos propensas a apresentar IGRA+.
Adetifa, 2010 ⁵⁴	285 crianças contatos (6 meses a 14 anos)	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD	1) Desempenho dos testes IGRAs e TST, separadamente 2) Desempenho dos testes combinados	
Machingaidze, 2011 ⁵⁵	3996 crianças	IGRA	TST	Sensibilidade e especificidade do IGRA e do TST para a ILTB	
Song, 2012 ⁵⁶	1826 contatos (idade média de 17 anos)	IGRA	PPD	Taxa de progressão da TB	
Rutherford, 2012 ⁵⁷	299 crianças, ≥ 6 meses e ≤ 9 anos, contatos	IGRA	TST	1) Desempenho do IGRA no grupo estudo 2) Comparação da positividade do IGRA em relação ao TST	

Garazzino, 2014 58	823 crianças de 0 a 24 meses	IGRA	PPD	Performance dos testes	<p>Considerando apenas os resultados válidos, a sensibilidade de IGRA e PPD é de 91,1% vs. 85,1% e a especificidade é de 98,1% vs. 97,9%, respectivamente</p> <p>4,2% das crianças tiveram resultado indeterminado de IGRA → 3 delas desenvolveram TB ativa, sendo que as 3 apresentaram PPD+</p> <p>Idade não foi relacionada com resultados indeterminados.</p> <p>108 pacientes (13,11%) apresentaram TB ativa → 11 IGRA+/PPD-, 5 IGRA-/PPD+ e 3 IGRA-/PPD-</p> <p>4,1% das crianças foram diagnosticadas com ILTB, todas com PPD+. 20 com IGRA+ e 14 com IGRA-</p> <p>Foram formados quatro grupos: PPD- (n = 571/4), PPD+/IGRA+ (n = 53/4), PPD+/IGRA- (n = 697) e PPD+ apenas (n = 530).</p> <p>A duração média do acompanhamento foi de 3,9 ± 0,9 anos.</p> <p>Comparado com pacientes com PPD-, a incidência e HR de TB ativa foi de: PPD+/IGRA+, 66,2/1000 py (HR 35,59, IC 95% 14,03-90,31, P < 0,001); PPD+, 10,1/1000 py (HR 5,16, IC 95% CI 2,91-9,17, P < 0,001); PPD+/QFT-, 4,0/1000 py (HR 2,05, IC 95% 1,05-4,01, P = 0,035); e PPD- 2,0/1000 py.</p> <p>A progressão para TB ativa foi maior em PPD+/QFT+ do que em PPD+/QFT- (HR 16,82, IC 95% 5,84-48,46, P < 0,001).</p> <p>ILTB foi diagnosticada em 3 indivíduos (taxa de prevalência: 1,4%, IC 95%: 0,4-4,2). Apenas 1 deles apresentou PPD+, enquanto todos apresentaram IGRA+. Não houve TB ativa (2,3 anos, 1,4-4,3).</p>
Kim, 2015 ⁵⁹	7475 adolescentes contatos (idade média de 17 anos).	IGRA	PPD	Desenvolvimento de TB ativa	<p>664 (26%) PPD+ e 142 (5,6%) IGRA+. Dessas, 111 (4,4%) eram PPD+/IGRA+, 553 (21,9%) eram PPD+/IGRA-, 31 (1,2%) eram PPD-/IGRA+ e 1.812 (71,7%)</p> <p>Resultados positivos dos dois testes foram associados com a presença de ao menos 1 caso de TB ativa em membros da família (RR PPD+, 1,40; IC 95%: 1,12-1,75; RR IGRA+ 2,24; IC 95%: 1,18-4,28), sendo que IGRA+ apresentou maior associação.</p> <p>Crianças mais velhas apresentaram 3x mais risco de apresentar IGRA+ (RR, 3,05; IC 95%: 1,72-5<,38). Crianças com contato tiveram 2x maior risco de IGRA+ (RR, 2,24; IC 95%: 1,18-4,28). O mesmo foi observado com PPD.</p> <p>Contatos → 38,8% IGRA+ e 41,2% PPD+. Apenas 23,9% PPD+/IGRA+</p> <p>O tempo e grau de exposição foi maior em IGRA+ (p = 0,021), o mesmo foi observado para PPD.</p> <p>A sensibilidade de IGRA foi 0,58 (IC 95% [0,41, 0,78]) e do PPD foi 0,75 (IC 95% [0,49, 0,94]). A especificidade foi de 0,79 (IC 95% [0,67, 0,91]) e 0,92 (IC 95% [0,78, 0,98]) para IGRA e PPD.</p> <p>No grupo contato: VPP 0,74 (IC 95% [0,47, 0,95]) para IGRA e 0,91 (IC 95% [0,61, 0,99]) para PPD. VFN 0,65 (IC 95% [0,27, 0,88]) para IGRA e 0,79 (IC 95% [0,31, 0,96]) para PPD.</p> <p>33 % das crianças com vacina BCG apresentaram IGRA+, 76 % sem, BCG apresentaram IGRA+, p < 0,0001.</p> <p>PPD+ e BCG - 67 % IGRA-; PPD+ e sem BCG 24 % IGRA+ (p < 0,0001).</p> <p>IGRA+ → 25/368 apresentaram alteração no Raio-X, comparado a 2/393 IGRA- (p < 0,0007).</p>
Calzada-Hernández, 2015 60	221 crianças (< 18 anos), tratadas com agentes anti-TNFα	1) TST 2) IGRA (+ TST)	TST	1) Prevalência de ILTB 2) Incidência de TB durante a terapia com TNF-α	
Howley, 2015 ⁶¹	2520 crianças imigrantes, de 2 a 14 anos	IGRA	PPD	Performance dos testes	
Perez-Porcuna, 2016 ⁶²	121 crianças ≤ 6 anos (76% contatos e 24% não contatos)	IGRA	TST	1) Prevalência de ILTB no grupo estudado 2) Acurácia e precisão do TST e do IGRA	
Gudjonsdóttir, 2016 ⁶³	762 crianças e adolescentes imigrantes (média de 14 anos)	IGRA	TST	Performance dos testes	

Kim, 2017⁶⁴

925 adolescentes contatos (5 a 18 anos)	IGRAs (QFT e T-SPOT)	TST	Desenvolvimento da TB	Os 925 contatos foram divididos em 3 grupos: PPD- (n = 632), PPD+/IGRA+ (n = 24), PPD-/QFT- (n = 258). IGRA- foi mais prevalente do que IGRA+ em contatos com 10mm ≤ PPD <15mm (158, 61,2%) comparado com PPD ≥15mm (100, 38,8%), P < 0,001. Entre os 258 pacientes com PPD+ /IGRA-, 7 desenvolveram TB ativa. Nenhum deles havia recebido tratamento para ILTB. Em pacientes com alto risco de ILTB, o risco de IGRA+ teve um aumento de 27,6 (P=0,002). Todas as crianças apresentaram IGRA- antes do início do tratamento com anti-TNF-αe não foi detectada TB ativa em 2 anos de FU.
79 crianças recebendo tratamento antituberculoso (média de 12 anos)	IGRA	TST	Performance do IGRA	Não houve aumento do risco de PPD positivo. Liberação de interferon não foi associada com idade (p=0,16)

BCG; IGRA: testes de liberação de interferon gama; ILTB: infecção latente de tuberculose; OR: Odds ratio; PPD: teste tuberculínico; RR: relative risk; TB: tuberculose.

Tabela 6. Principais resultados dos estudos incluídos (demais populações)

Autores	P	I	C	O	Resultados
Insuficiência renal					
Passalent, 2007 ⁶⁶	203 pacientes com doença renal em estágio final, fazendo hemodialis	IGRA	1) PPD 2) Painel de especialistas	Diagnóstico de ILTB	Infecção foi detectada em 26,1% dos pacientes pelo painel de especialistas, 35,5% pelo IGRA e 12,8% pelo PPD. IGRA+ foi associado com histórico de TB ativa (OR: 7,24; IC 95% 1,70 - 30,8; P = 0,007), radiografia consistente com histórico de TB (OR 5,48; IC 95% 1,20 - 25,1; P = 0,003) e nascimento em país endêmico (OR 5,45; IC 95% 2,72 - 10,9; P < 0,0001). O único fator associado com PPD+ foi vacina BCG (OR 2,90; IC 95% 1,22 - 6,92; P = 0,02). Painel de especialista foi unânime no diagnóstico de infecção em pacientes com histórico de TB, radiografia consistente com histórico de TB ou PPD positiva. Opinião de especialistas foi associada com nascimento em país endêmico (OR 2,64; IC 95% 1,31 - 5,29; P = 0,007) e histórico de contato (OR 3,81; IC 95% 1,63 - 8,92, P = 0,002). Em caso discordantes entre IGRA e PPD, o painel de especialistas determinou diagnóstico positivo em 18 pacientes com IGRA- e diagnóstico negativo em 37 pacientes com IGRA+. Evidência do PPD maior em pacientes com ESRD em comparação à pacientes saudáveis (6 vs 12,8 mm, p = 0,07) PPD+ em 62,5% (IC 95% 43,7 - 89,9) em ESRD vs 46,9% (IC 95% 29,1 - 65,3) do controle (p = 0,45) IGRA+ foi mais prevalente em ESRD (40,0%; IC 95% 22,7 - 59,4) vs controle (12,5%; IC 95% 3,5 - 29,0) (p = 0,01) ESRD (p = 0,03) e diabetes (p = 0,04) foram fatores de risco para IGRA+ Risco de IGRA+ aumentou com histórico de TB (OR 7,35, IC 95% 0,55 - 97,98) e radiografia sugestiva de histórico de TB (OR 2,70, IC 95% 0,59 - 12,25) A taxa geral de TB ativa foi de 1,66 casos por 100 pessoas-ano Maior taxa em ESRD (3,53 por 100 p/ys) e aqueles com IGRA+ (3,40 por 100 p/ys) e IGRA indeterminado (30,16 por 100 p/ys), sem diferença estatística. A sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo de [GRA para TB ativa foi de 100%, 62,1%, 8,3% e 100%.
Lee et al, 2009 ¹²	32 pacientes com doença renal em estágio final 32 pacientes saudáveis (pareados pela idade)	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD	1) Performance dos IGRAs e do PPD 2) Desenvolvimento de tuberculose ativa	Todos os resultados IGRA+ foram observados em pacientes que apresentavam fatores de risco. IGRA+ foi associado com exposição previa à TB. A secreção de INF não foi diferente entre pacientes em hemodialis e controle (2,5 vs 1,1 IU/ml). PPD ≥ 10 mm não apresentou essa associação. 43% IGRA+ e 34% PPD+ Em análise multivariada, IGRA+ foi associado a contato (P=0,026) e alteração na radiografia (P=0,034), enquanto PPD+ foi associado com BCG (P=0,015). Concordância de IGRA e PPD foi de 65% Associação de QFT, ELISPOT e PPD com histórico de infecção por TB (OR, 6,01 [IC 95%, 2,66-13,56; P 0,001]; OR, 5,02 [IC 95%, 2,13-11,87; P 0,001]; OR, 1,95 [IC 95%, 1,17-3,23; P 0,01], respectivamente).
Hoffmann et al. ⁶⁷	39 pacientes em hemodialis Controles: 52	IGRA	PPD	Diagnóstico de ILTB	
Seyhan, 2010 ⁶⁸	100 pacientes em hemodialis	IGRA	PPD	1) Diagnóstico de ILTB 2) Associação com fatores de risco	
Rogerson, 2013 ⁶⁹	6828 pacientes com doença renal em estágio final	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD	Risco de positividade do teste com fator de risco clínico para TB latente	

QFT teve forte associação com evidência radiológica (OR, 2,97; IC 95%, 1,30-6,82; P 0,01) e contato (OR, 3,52; IC 95%, 1,69-7,31; P 0,001).

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

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

Pacientes em hemodíalise:
 IGRA+ em 45,3% dos pacientes e PPD+ em 17,4% dos pacientes.
 IGRA+ foi associado com infecção prévia (p=0,009).
 Insuficiência renal foi associada com IGRA+ (p=0,037).
 Pacientes com tosse estavam menos propensos a apresentar IGRA- (p=0,023).
 PPD+ foi associado com infecção prévia (p=0,009), assim como radiografia normal (p=0,008).
 A sensibilidade de IGRA foi de 91,7%, especificidade de 71,4%, valor preditivo positivo de 19,5% e valor preditivo negativo de 91,1%.
 A sensibilidade de PPD foi de 63,2%, especificidade de 95,5%, valor preditivo positivo de 51,5% e valor preditivo negativo de 91,1%.

Pacientes em diálise peritoneal
 8,1% apresentaram IGRA+ e PPD+ em 9,8%.
 IGRA teve sensibilidade de 7,7%, especificidade de 91,8%, valor preditivo positivo de 6,6% e valor preditivo negativo de 92,3%.
 PPD teve sensibilidade de 35,7%, especificidade de 97,9%, valor preditivo positivo de 55,8% e valor preditivo negativo de 93,3%.

Levando em consideração o contato com casos de TB ativo, a sensibilidade do PPD foi de 31% (26%-36%) e especificidade de 63% (60%-65%).
Indicativo de radiografia: S 47% (35%-60%), E 63% (60%-67%)
Contato prévio: S 25% (21%-29%), E 64% (62%-67%)
Histórico de TB: S 62% (51%-72%), E 64% (61%-67%).

IGRA
 Contato ou eliminação de contato, radiografia e histórico de TB: S 53% (46%-59%), E 69% (65%-72%)
 TB prévia: S 59% (39%-76%), E 68% (61%-75%)
 Contato prévio: S 41% (33%-48%) e 62% (58%-67%)
PPD+ em 32% de pacientes em HD e 31% do controle (P = 0,41). PPD+ foi associado à vacina BCG (P = 0,03)
IGRA+ significativamente mais prevalente em pacientes em HD (41%) vs controle (25%) (P =

Al Wakeel, 2015

243 pacientes adultos em diálise (hemodíalise - 181; diálise peritoneal - 62)

PPD

IGRA

Performance do IGRA e do PPD

Ferguson, 2015

Pacientes em hemodíalise (17 estudos - 2.899 pacientes)

IGRAS (QFT e T-SPOT)

1. PPD
 2. Outros parâmetros

Diagnóstico de ILTB
 Sensibilidade e especificidade dos testes

Seyhan, 2016

95 pacientes em falência renal crônica, que

IGRA

1) Diagnóstico de ILTB
 2) Desenvolvimento de TB

0,04). IGRA+ associado a histórico de TB ($P = 0,03$) e alteração na radiografia sugestivo de histórico de TB ($P = 0,01$)

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

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

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

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

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

Doenças reumáticas	PPD	Diagnóstico de ILTB	IGRA	IGRA + PPD	Diagnóstico de ILTB	PPD	Diagnóstico de ILTB
Ponce de Leon et al, 2008⁷³ 101 pacientes com AR Controles: 93 saudáveis	PPD	Diagnóstico de ILTB	IGRA	IGRA + PPD	Diagnóstico de ILTB	PPD	Diagnóstico de ILTB
Vassilopoulos, 2011⁷⁴ 155 pacientes com doença reumática, começando tratamento com anti-TNF	PPD	Performance dos IGRAs Diagnóstico de ILTB	IGRAs (QFT e T-SPOT)	IGRA + PPD	Diagnóstico de ILTB	PPD	Diagnóstico de ILTB
Tannus Silva, 2012⁷⁵ 37 pacientes adultos, com AR	PPD	Diagnóstico de ILTB	IGRA	IGRA + PPD	Diagnóstico de ILTB	PPD	Diagnóstico de ILTB
Jung, 2012⁷⁶ 281 pacientes em tratamento com agentes anti-TNF	PPD	Diagnóstico de ILTB	IGRA + PPD	IGRA + PPD	Diagnóstico de ILTB	PPD	Diagnóstico de ILTB
Hsin, 2012⁷⁷ 2.282 pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite	PPD	Diagnóstico de ILTB	IGRA	IGRA + PPD	Diagnóstico de ILTB	PPD	Diagnóstico de ILTB
Kleinert, 2012⁷⁸ 1529 pacientes com	PPD	Triagem da ILTB	IGRAs (QFT)	IGRAs (QFT)	Triagem da ILTB	PPD	Triagem da ILTB

IGRA+ foi comparável entre AR e controle (44,6% vs 59,1%, respectivamente). PPD detectou menos casos de ILTB entre AR e controle (26,7% vs 65,6%). A taxa de ILTB em AR representou 75% e 41% da taxa no controle, utilizando IGRA ou PPD, respectivamente ($p = 0,008$).

37% dos pacientes era PPD+, 25% T-SPOT, TB- e 21% QFT+

Apenas radiografia sugestiva de TB anterior foi marginalmente associada com PPD ($OR = 3,5$; $p = 0,05$). A presença de ao menos um fator de risco foi associado com PPD+, mas sem significância estatística.

IGRA+ foi teve associação estatisticamente significativa com a presença de ao menos um fator de risco e em PPD+.

13,5% dos pacientes apresentaram PPD+. Não houve diferença entre aqueles que havia ou não recebido vacina BCG ($p=0,39$).

36,8% apresentaram IGRA+.

18 pacientes apresentaram alterações pulmonares na tomografia que sugeriam ILTB. De 5 pacientes PPD+, 4 tinham alterações pulmonares. Dos 32 com PPD-, 14 apresentaram alterações.

Dos 11 IGRA-, 8 apresentaram alterações.
PPD+ em 33,6% e IGRA+ em 69,1%.
Assumiu-se que 39,5% apresentavam ILTB TB ativa em 2,1%.

6 pacientes com TB → 3 PPD+, os quatro que apresentavam resultados de IGRA eram IGRA+.

13,8% pacientes tinham ao menor um dos testes positivo → 9,4% PPD+ e 7% IGRA+ e 2,6% positivo para ambos

A taxa de IGRA indeterminado foi de 1,8%.

Pacientes com vacina BCG: PPD+ em 15,2% vs IGRA+ em 9,1% ($P < 0,0002$).

Pacientes sem BCG: PPD+ em 5% vs IGRA+ em 5,8% ($P = 0,3745$)
PPD+: 11,3% (n=173).

doenças reumáticas elegíveis para tratamento com anti-TNF	e T-SPOT)	IGRA	PPD	Positividade do IGRA e do PPD, fatores de risco associados?	A prevalência de ILTB foi estimada em 8% quando considerado resultado de PPD em pacientes sem BCG e em 7,9% baseado no resultado de IGRA.
Costantino, 2013 ⁷⁹ 563 pacientes com artrite inflamatória crônica (artrite reumatoide - 293; espondiloartrite - 270)	IGRA	PPD		11,4% dos pacientes foram diagnosticados com base em radiografia, 34,8% com base nos resultados de PPD e 21,7% com base em IGRA.	Ao combinar as estimativas, a prevalência sobe para 11,1%. Apenas 4,3% dos pacientes foram positivos para ambos os testes.
Klein, 2013 ⁸⁰ 305 pacientes com diversas doenças inflamatórias reumáticas em tratamento ou programadas para tratamento com drogas anti-TNF- α .	IGRA	PPD		IGRA indeterminado foi associado com idade, proteína C reativa e tratamento com imunossupressor (p = 0,005, 0,007 e 0,004). 3,9% IGRA+ antes do tratamento com TNF- α e 5,9% durante o tratamento. Um deles apresentou PPD+ e outro PPD-.	Para PPD e TSPOT, todos os fatores de risco influenciaram os resultados. Para QFT apenas histórico de TB ativa.
Song et al, 2013 ⁸¹ 405 pacientes com AR	IGRA	PPD		BCG foi associado com IGRA- (p = 3 x 10 ⁻⁴). IGRA indeterminado foi associado com idade, proteína C reativa e tratamento com imunossupressor (p = 0,005, 0,007 e 0,004).	Em análise multivariada, PPD foi influenciado pela presença de ao menos um fator de risco (OR 6,2; IC 4,08 - 9,44, p<0,001) e BCG (OR 2,9; IC 2,00 - 4,35, p<0,001). IGRA foi influenciado pela presença de ao menos um fator de risco (QFT: OR 2,6; IC 1,15 - 5,98, p=0,021; TSPOT: OR 8,7; IC 4,83 - 15,82, p<0,001).
Jung, 2014 ⁸² 430 pacientes pré-tratamento com anti-TNF	IGRA	PPD		O único fator de risco associado com PPD+ foi radiografia anormal (p = 0,02). TB prévia e radiografia anormal foram associadas com IGRA+ (p = 0,008 e p = 3,9 x 10 ⁻⁵ , respectivamente).	Dos pacientes com artrite reumatoide fatores de risco influenciaram PPD (OR 8,44; IC 4,71 - 15,14, p<0,001) e TSPOT (OR 10,69; IC 5,01 - 22,81, p<0,001) mas não QFT (OR 0,69; IC 0,08 - 4,66, p=0,625).
					Em dois pacientes com PPD-, a TB se desenvolveu 4 meses após início de do tratamento com
					IGRA+ foi associado com maior duração de PPD (10,7 vs 3,8 mm)
					Em AR: IGRA+ \rightarrow 31,6% (11,4% + 44,6%), PPD+ \rightarrow 23,0% (14,60% + 45%). IGRA+ em AR vs controle: 31,0% vs 40,0% (RR 0,802; IC 95% 0,629-1,023, P = 0,075). PPD+ em AR vs controle: 24,7% in RA vs 50,5% (RR 0,880; IC 95% 0,331-1,339, P = 0,295). Taxa de resultados positivos com PPD e IGRA foram de 19,1% (82/430) e 44,2% (190/430), respectivamente. A taxa de ILTB foi de 48,6% (209/430).
					Durante o acompanhamento (média de 884 dias), 0,9% dos pacientes desenvolveu TB ativa. Todos tinham PPD- e dois apresentaram IGRA+.

anti-TNF.

Nos pacientes com IGRA+ a TB se desenvolveu dois anos após o tratamento profilático de ILTB.

Diagnóstico de ILTB:

PPD

IGRA

342 pacientes em tratamento com anti-TNF: Espondilite anquilosante – 176; artrite reumatóide – 166.

Lee, 2015⁸³

A incidência PPD+ e IGRA+ foi de 35,7% e 30,1%, respectivamente sendo discordante em 29,5% dos pacientes.
18,1% apresentaram PPD+/IGRA+ e 52,3% apresentaram PPD-/IGRA-.
Daqueles com resultados discordantes, 17,5% foram PPD+/IGRA- e 12,0% foram PPD-/IGRA+.
PPD-/IGRA+ tiveram associação com uso de inibidores de TNF.
Durante acompanhamento médio de 41,7 meses, 1,5% dos pacientes desenvolveram TB, em média 20,8 meses após início do tratamento com anti-TNF (428/100.000 py).
TB não ocorreu nos 62 PPD+/IGRA+ que receberam quimioprofilaxia.
Dos pacientes que receberam tratamento para ILTB, um (2,4%) desenvolveu TB (705/100.000 py).

Dos pacientes PPD+/IGRA- que não receberam tratamento para ILTB, 2 (3,3%) desenvolveram TB ativa (871/100.000 py).

Dos 179 pacientes PPD-/IGRA-, 2 (1,1%) desenvolveram TB (341/100.000 py).
Não houve diferença na incidência de TB entre PPD-/IGRA+, PPD+/IGRA- e PPD-/IGRA- (P = 0,661).

Desenvolvimento de TB

PPD

IGRA

842 pacientes reumáticos, candidatos para o uso de terapia com biológicos

Kim et al, 2015⁸⁴

Testes isolados → PPD+: 46,2% e IGRA+: 18,5%
Testes realizados juntos → PPD+: 17,9% e IGRA+: 28,4%.
TB ativa: 3 dos 260 testados por PPD → 1 PPD+ e 2 PPD-
PPD+ com quimioprofilaxia → 0 TB

Performance dos IGRAs

PPD

IGRAs (QFT e T-SPOT)

11 estudos com 1940 pacientes com doenças reumáticas em tratamento com agentes biológicos

Ruan, 2016⁸⁵

2 dos 436 que realizaram IGRA + PPD: 1 IGRA-/PPD- e 1 IGRA-/PPD+
BCG foi relacionado com PPD+ (OR: 1,64, IC95% 1,06-2,53).
Resultado de IGRA apresentou associação com presença de um ou mais fatores de risco para TB (OR: 4,49, IC95% 2,73 - 7,39)

Diagnóstico de ILTB

PPD

IGRAs (QFT e T-SPOT)

109 pacientes com doenças reumáticas, agendados para receberem anti-TNF-α (artrite reumatóide – 70; espondilite anquilosante – 39)

Sargin, 2018⁸⁶

IGRA- não foi afetado pelo uso de esteróides (OR 0,45, IC95% 0,30-0,69) e menos impactado por PPD+ foi afetado pelo uso de esteróides (OR 0,45, IC95% 0,30-0,69) e menos impactado por DMARDs (OR 0,78, IC95% 0,50-1,21).
A prevalência de ILTB foi de 43,1% para PPD, 39,4% para QFT e 13,8% para T-SPOT.TB.
Correlação moderada de BCG e PPD (p<0,001, r= 0,495), T-SPOT.TB e QFT (p= 0,007, r= 0,406), T-SPOT.TB composite criteria (p= 0,024, r= 0,343). Não houve correlação estatística entre IGRA e BCG.
Não houve correlação entre o resultado de PPD e de IGRA.
Houve correlação moderada entre TSPOT e presença de fatores de risco (p= 0,024, r= 0,343) e uma forte correlação entre QFT e fatores de risco (p< 0,001, r= 0,603).
A especificidade de QFT foi de 85,7% e sensibilidade foi 73,9%; foi de 73,5% e 66,7% para T-SPOT.TB respectivamente, respectivamente. Para PPD, a especificidade foi de 60,3% e a sensibilidade de 47,8%.

Doença inflamatória intestinal	IGRA	PPD	Diagnóstico de ILTB	IGRA	PPD, raio X/tomografia de tórax	IGRA	PPD	Resultados do IGRA e do PPD
Papay, 2011 ⁸⁷	149 pacientes em uso de imunomoduladores	PPD	1) Positividade do IGRA e do PPD 2) Associação com fatores de risco?	IGRA	PPD	IGRA	PPD	Resultados do IGRA e do PPD
Çekiç, 2015 ⁸⁸	76 pacientes com doença inflamatória do intestino (colite ulcerativa - 25; doença de Crohn - 51)	IGRA	Diagnóstico de ILTB	IGRA	PPD, raio X/tomografia de tórax	IGRA	PPD	Resultados do IGRA e do PPD
Abreu, 2016 ⁸⁹	250 pacientes com doença inflamatória intestinal	IGRA	1. Diagnóstico de ILTB 2. Performance e concordância do IGRA e do PPD	IGRA	PPD	IGRA	PPD	Resultados do IGRA e do PPD
Al-Taweel, 2018 ⁹⁰	155 pacientes com doença inflamatória intestinal	IGRA	Resultados do IGRA e do PPD	IGRA	PPD	IGRA	PPD	Resultados do IGRA e do PPD
Amorim, 2019 ⁹¹	110 pacientes com doença inflamatória do intestino	IGRA	Triagem da ILTB	IGRA	PPD	IGRA	PPD	Triagem da ILTB

Controles: 64
participantes

Após início da terapia com anti-TNF α , houve conversão em 8,62% de PPD e 20 % com IGRA. Quando IGRA é considerado como padrão, PPD apresentou baixa sensibilidade (19,05%) e valor preditivo positivo (21,05%).

A detecção de ILTB foi aperfeiçoada com a adição de IGRA ao PPD (sensibilidade de 80,95% e VPP de 53,13%)

Em pacientes com Doença de Crohn, a sensibilidade e VPP foi muito baixa (0% e 0%) e a adição de IGRA resultou em sensibilidade de 66,67% e PPV de 61,54%.

22% PPD \geq 5 mm, 10% PPD \geq 10 mm, 30% IGRA+ e 12% IGRA indeterminado. Sensibilidade e especificidade de PPD: 18% (IC 95% 5-40%) e 91% (IC 95% 86-95%), e para IGRA: 53% (IC 95% 29-76%) e 68% (IC 95% 60-75%).

Nenhum fator de risco foi associado com os resultados de IGRA ou PPD.

PPD+ em 19,59% dos pacientes. IGRA+ em 25,77% e indeterminado em 7,22%.

Fatores de risco identificados em 10,5% dos pacientes com PPD+, mas foram detectados em 24% dos IGRA+.

Em comparação ao PPD, IGRA mostrou sensibilidade de 89%, especificidade de 89%, e valores preditivo positivo e negativo de 68 e 97%.

Dos pacientes com resultados discordantes, 2 apresentavam PPD+/IGRA- mas não foram encontrados fatores de risco.

8 pacientes apresentaram PPD- e IGRA+, deles 25% apresentavam fatores de risco.

Tempo médio após transplante de 10,4 \pm 7,1 anos

4,5% dos pacientes apresentaram PPD+, 20,5% T-SPOT.TB+ e 23,5% QFT+. Idade mais avançada foi associada com maior taxa de QFT+ (P=0,004) e menor taxa de PPD+ (P=0,039).

Apenas T-SPOT.TB teve relação significativa com TB prévia. Não houve associação com PPD. Entre 9 pacientes com histórico de TB ativa, 1 teve PPD+, 5 tiveram QFT+ e 5 tiveram T-SPOT.TB+.

Contagens superiores de linfócitos foi fracamente associado com IGRA (P=0,01).

Para detecção de TB prévia:
A sensibilidade de T-SPOT.TB, QFT e PPD foi de 55,6% (IC 95% 21,2-86,3), 44,4 (IC 95% 13,7-78,8) e 0 (IC 95% 0 - 33,6).

A especificidade foi de 88,6% (80,9 - 93,9), 85,7% (77,5 - 91,8) e 95,2% (89,2 - 98,4). O valor preditivo negativo foi de 95,9% (89,8 - 98,9), 94,7 (88,1 - 98,3) e 91,7 (84,9 - 96,1).

Para detecção de fatores de risco para ILTB:
A sensibilidade foi de 33,3% (19,6-49,5), 33,3 (19,6 - 49,5) e 7,1 (1,5 - 19,5).

A especificidade foi de 85,5 (78,9 - 90,7), 80,1 (72,9 - 86,2) e 95,5 (90,8 - 98,2).

O valor preditivo negativo foi de 81,9 (75,0 - 87,6), 81,1 (73,8 - 87,0) e 78,4 (71,7 - 84,2).

Após acompanhamento de 24 \pm 4 meses, não ocorreram casos de TB ativa. PPD \geq 5 mm em 15% e \geq 10 mm em 10% dos pacientes.

Transplantados

Kim et al, 2010⁹²

213 pacientes
candidatos ao
transplante renal

IGRA

PPD

Diagnóstico de ILTB

Mansour, 2012⁹³

97 pacientes adultos
em falência
hepática, candidatos
ao transplante de
fígado

IGRA

PPD

Diagnóstico de ILTB e
identificação dos seus fatores de
risco

Hadaya, 2013⁹⁴

205 pacientes
recipientes de
transplante renal

IGRAs (QFT
e T-SPOT)

TST

Performance dos IGRAs e do
PPD

Moon, 2013⁹⁵

244 pacientes

IGRA

PPD

Diagnóstico de ILTB

									IGRA+ em 16% e indeterminado em 14%.
									Acompanhamento de 2 anos → 2 pacientes desenvolveram TB após HTC (0,8/100 py; IC 95% 0,09–2,93)
									Incidência de TB em IGRA+; 2,80/100 py (IC 95% 0,07–15,81), em PPD+ (≥ 5 mm): 0/100 py (IC 95% 0–8,00). Diferença não foi significativa (P=0,29)
									O estudo teve curto período de acompanhamento e o tamanho amostral não teve poder estatístico.
									Análise multivariada: radiografia anormal (OR 27,94, IC 95% = 1,22–636,61, P = 0,037) e PPD+ (OR 7,65, IC 95% 1,75–33,30, P = 0,007) teve associação com IGRA+.
									Apenas IGRA+ (OR 6,03, IC 95% = 1,51–24,01, P = 0,011) teve associação com PPD+.
									IGRA+; 11,5%; IGRA-; 11,5 e indeterminado em 7,9%
									3 pacientes IGRA+ desenvolveram TB (6,7%; IR 3,7;100py); 5 pacientes IGRA- ou indeterminado desenvolveram TB (1,6%; IR 1;100 py). Diferença na taxa entre IGRA+ e IGRA-; 2,6/100 py (IC 95% 0,2–5,5, P=0,07)
									19 pacientes PPD+; 0 casos de TB
									20 pacientes IGRA+PPD-; 3 desenvolveram TB (15%, IR 7,3/100 py) após transplante.
									130 pacientes IGRA- ou ind. /PPD-; 2 desenvolveram TB (1,7%, IR 0,8/100 py)
									Fígado: 4,5% dos pacientes IGRA- desenvolveram TB pós transplante vs 0 IGRA-; 4,3% PPD+ desenvolveram TB vs 0 PPD-
									TMO: 0 IGRA+ desenvolveram TB vs 5,3%IGRA- 0 PPD+ vs 0,56% PPD-
									Ambos os testes apresentaram associação com fatores de risco para TB (PPD: OR 3,17; IC 95% 1,55–6,48, IGRA: OR 2,78; IC 95% 1,55–5,01) e evidências radiológicas de Tb prévia (PPD: OR 3,26; IC 95% 1,85–5,73, IGRA: OR 3,85; IC 95% 2,16–6,86)
									Positividade de IGRA foi mais fortemente associada com a presença de evidências radiológicas de TB vs PPD (OR relativo: 3,24; IC 95% 1,10–9,56)
									PPD: sensibilidade (46%, [IC 95% 38–54%]), especificidade (86% [IC 95% 75–93%]), valor preditivo positivo (46,3% [IC 95% 40–52]), valor preditivo negativo (88,7% [IC 95% 87–89]) e odds ratio de diagnóstico (5 [IC 95% 2–12])
									IGRA, esses valores foram de: sensibilidade (58% [IC 95% 41–73%]), especificidade (89% [IC 95% 77–95%]), VPP (72,7% [IC 95% 68–76]), VPN (80,6% [IC 95% 78–82]) e odds ratio de diagnóstico (11 [IC 95% 3–46])
									SROC (Summary receiver operating characteristic) de PPD foi de 0,52 e de IGRA foi de 0,80.
									Taxa de PPD+ foi estatisticamente inferior em acidentes imunocomprometidos em comparação com imunocompetentes (10,3,3% vs. 27,7%, p 0,001). A taxa de IGRA+ foi semelhante entre os grupos (21,4% vs. 25,5%).
									IGRA indeterminado foi associado com anemia, linfopenia, hipoproteinemia e
candidatos ao transplante de células tronco hematopoiéticas (autólogo – 100; alogênico – 144)									
Kim et al, 2013 ⁹⁶	97 pacientes de transplante renal	IGRA	PPD	Diagnóstico de ILTB					
Lee et al, 2014 ²⁷	391 pacientes adultos, admitidos para o transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas	IGRA	PPD	Desenvolvimento de tuberculose ativa					
Muñoz, 2015 ⁹⁷	50 candidatos a transplante de fígado e 26 candidatos a TMO	IGRA	PPD	Desenvolvimento de tuberculose ativa					
Myint, 2019 ⁹⁸	24 estudos (N = 7.811) pacientes – transplantes de órgãos sólidos)	IGRA	PPD	Performance do fGRA e do PPD					
Nasiri, 2019 ⁹⁵	16 estudos (2 TMO e 13 de órgãos sólidos)	IGRA	PPD	Performance do IGRA e do PPD					
Outros									
Kim, 2009 ¹⁰⁰	117 pacientes imunocomprometidos	IGRA	PPD	Performance do IGRA e do PPD					
	Controles: 94								

Author, Year	IGRA	PPD	Detection of ILTB	IGRA	PPD	Diagnosis of ILTB	IGRA	PPD	Positivity of tests
Laffitte, 2009 ¹⁰¹	50 patients with immunocompetent psoriasis, before the start of treatment with anti-TNF		Deteção da ILTB						
Gupta et al, 2011 ¹⁰²	38 patients with sarcoidosis, 30 patients with tuberculosis, Controls: 248 patients with autoimmune disease (colitis ulcerativa – 39; doença de Crohn – 54; artrite reumatoide – 111; espondiloartrópata – 44)		Diagnóstico de ILTB						
Béland, 2011 ¹⁰³	248 patients with autoimmune disease (colitis ulcerativa – 39; doença de Crohn – 54; artrite reumatoide – 111; espondiloartrópata – 44)		Performance of IGRA and PPD						
Ringrose, 2011 ¹⁰⁴	91 patients candidates to treatment with anti-TNF		Positividade dos testes						

hipoalbuminemia.

IGRA+ foi fortemente associado ao diagnóstico provável de ILTB (OR 7,43; IC 95% 1,38-39,9), o mesmo não foi observado para PPD.

Foi observada ainda associação de IGRA+ com radiografia sugestiva de ILTB (OR 25,3; IC 95% 2,41-267) e histórico de exposição à TB ativa (OR 5,67; IC 95% 1,25-25,7). Nenhuma dessas variáveis foi associada a PPD+.

O diagnóstico de ILTB foi considerado em 20% daqueles com IGRA+. Em 28 pacientes com IGRA- e PPD-, o diagnóstico de ILTB foi excluído.

Em 24% daqueles com PPD+, porém IGRA-, todos com BCG e radiografia normal. o diagnóstico de ILTB foi excluído.

Todos os pacientes receberam anti-TNF por 56 semanas. Pacientes com PPD+/IGRA- não desenvolveram TB ativa em um período médio de 64 semanas.

Um caso de TB ativa ocorreu após 28 semanas do início do tratamento em paciente diagnosticado com ILTB.

PPD+ em 40% dos controles e 10,5% dos pacientes com sarcoidose. IGRA+ em 50% dos controles e 34,2% dos pacientes com sarcoidose.

Pacientes com sarcoidose têm maior risco de PPD- comparado com controles (89,5% vs. 60%, p = 0,004).

IGRA+ não foi diferente entre os grupos (34,2% vs. 50%, p = 0,19).

IGRA+ em 7/248 (3%), IGRA- em 229 (92%) IGRA indeterminado em 12 (5%). PPD+ em 54/238 (23%).

Quando foi combinado PPD, IGRA e radiografia, a prevalência de ILTB foi de 34%.

Não houve associação entre tratamento com CORT e PPD+ (AOR 0,48 [0,2-1,0], P = 0,054).

Houve associação entre tratamento oral com prednisona e PPD+ (AOR 0,22 [0,1-0,8], P = 0,018).

Houve forte associação entre IGRA indeterminado e tratamento com corticoides (AOR 14,6 [3,1-69,0], P < 0,001) e com prednisona oral (AOR 16,1 [4,1-63,2], P < 0,001).

Doses ≥ 10 mg de prednisona foram associadas com aumento de 27% no risco de resultados indeterminados.

Houve um pronunciado efeito negativo na performance de IGRA e PPD associado ao tratamento com prednisona.

De 91 pacientes: 20 PPD+, 2 OGRA+ e 4 PPD+/IGRA+.

Nenhum paciente recebeu quimioprofilaxia.

Baseline PPD: 13,9 mm (DP 11,4). 3 meses após início de anti-TNF: diminuição de PPD (10 mm; DP 9,3; p=0,013).

Após 6 meses: PPD 14,5 mm (DP 7,7)

Medida de IGRA não se alterou durante estudo.

Tavast, 2012 ¹⁰⁵	109 pacientes (Psoríase – 21; outras condições inflamatórias – 88)	IGRAs	PPD	Diagnóstico/ Fatores de risco para ILTB	48% utilizando terapias imunossupressoras e 35% corticoides sistêmicos nascidos em países endêmicos e com histórico de contato apresentaram maior risco de IGRA+ (T.Spot; OR 2,9; P < 0,05; QFT; OR 5,0; P < 0,01). Resultado de IGRA não foi influenciado por grupo de pacientes ou tipo de tratamento. Vacina BCG teve correlação moderada com PPD (10 mm, P < 0,1).
Paluch-Oleś, 2013 ¹⁰⁶	90 pacientes candidatos ao tratamento com agentes anti-TNF- α (artrite reumatoide – 81; espondilite anquilosante – 9) Controles: 20	IGRA	PPD	Diagnóstico de ILTB	Pacientes reumáticos 16,7% IGRA+/PPD+ e 62,2% IGRA-/PPD-. 12,2% apresentaram IGRA-/PPD+ Em pacientes IGRA+/PPD-, um caso de TB ativa foi detectado. No grupo controle 20% IGRA+ e 55% PPD+ 26 pacientes tratados com anti-TNF: 3 IGRA+/PPD+; 20 IGRA-/PPD-; 3 IGRA-/PPD+.
Ramos, 2013 ¹⁰⁷	participantes saudáveis 153 pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas (artrite reumatoide – 53; psoríase – 45, doença inflamatória intestinal – 25; espondilopropatia – 22)	IGRA	PPD	Diagnóstico de ILTB	PPD+ em 28,1% dos pacientes. IGRA+ em 9,8% pacientes ($\geq 0,35$ IU/ml) e em 16,3% ($\geq 0,10$ IU/ml). Diferença significativa na incidência de IGRA+ em uso de imunossupressores (4,6 vs. 17,4%; AOR: 0,2; IC 95% 0,06-0,8; p = 0,03). Relação entre IGRA+ nascimento em área endêmica (AOR 29,3; IC 95% 4,6-18,5; p < 0,001), vacina BCG (AOR 5,1; IC 95% 1,5-17,5), tratamento ou diagnóstico prévio de TB (AOR 15,7; IC 95% 1,8-136; p = 0,01) e histórico de contato (AOR 8,0; IC 95% 1,4-47; p = 0,02). PPD foi associado apenas à vacina BCG. (AOR 2,4; IC 95% 1,01-5,8)
Kim et al, 2014 ¹⁰⁸	426 pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas, antes de anti-TNF	IGRA	PPD	Diagnóstico de ILTB	PPD+ em 22,3% e IGRA+ em 16,0% (68/426) Quimioprofilaxia para 25,1% dos pacientes FU de 294 dias: TB em 1,4% dos pacientes, todos IGRA-/PPD-
Sester, 2014 ¹¹	1537 pacientes imunocomprometidos devido a condições médicas (infecção crônica pelo HIV – 768; falência renal crônica – 270; artrite reumatoide – 199; transplantados de órgãos sólidos – 197; transplantado de	IGRAs (QFT e T-SPOT)	PPD	Desenvolvimento de TB	Frequências de resultados positivos variaram de 8,7 a 15,9% em pacientes com HIV, 25,3 a 30,6% em pacientes com falência renal, 25% a 37,2% em artrite reumatoide, 9 a 20% em transplantados de órgãos sólidos, 0% a 5,8% em transplantados de células tronco, e 11,2 a 15,2% em pacientes imunocompetentes. A porcentagem de resultados positivos foi menor quando PPD foi utilizado em relação ao IGRA na população de pacientes com HIV e transplantados (P < 0,001 para HIV; P = 0,002 para transplantados de órgão sólidos). Entre pacientes de transplante de células tronco, resultados positivos foram menos frequentes e apenas observados com teste IGRA. PPD+ foi mais frequente em pacientes com artrite reumatoide quando comparado ao IGRA (P = 0,003), enquanto não houve diferença quando avaliado em pacientes com insuficiência renal (P = 0,121)

células tronco –
103)
Controles: 211
participantes
imunocompetentes

Associação moderada de IGRAs com exposição foi encontrada em pacientes com HIV (OR: 2,0; IC 95% 1,2–3,4 para TSPOT e OR: 1,6; IC 95% 0,9–3,1 para QFT).
Para transplante de órgãos sólidos, IGRAs foi associado com exposição (OR 2,2; IC 95% 1,0–4,6).

Resultados positivos dos três testes tiveram associação com exposição para pacientes com artrite reumatoide. OR: 2,7 (IC 95% 1,4–5,1) para PPD, 4,4 (IC 95% CI 2,1–9,4) para QFT e 4,9 (IC 95% 2,4–10,2) para ELISPOT.

Resultados positivos de PPD e IGRAs em pacientes com insuficiência renal não foram associados à exposição prévia.

11 pacientes (10 HIV e 1 transplantado) desenvolveram tuberculose em um período de médio de 1,8 anos.
6 dos 11 pacientes apresentaram resultado negativo ou indeterminado em todos os testes.
A incidência de TB em pacientes com HIV foi maior com PPD+ (3,25 casos/100 py) em comparação a QFT (1,31 casos/100 py) ou ELISPOT (1,78 casos/100 py).
Na população geral analisada, para os pacientes que não receberam tratamento para ILTB, a incidência de TB ativa em 5 anos foi de (1/100 py):

- PPD- 0,15 (0,05-0,48)
- PPD+ 1,15 (0,37-3,56)
- QFT+ 0,71 (0,18-2,83)
- QFT- 0,11 (0,03-0,44)
- ELISPOT+ 0,17 (0,06-0,53)
- ELISPOT- 0,17 (0,06-0,53)

Cadavid, 2016 ¹⁰⁹ Performance e concordância do IGRAs e do PPD

105 pacientes elegíveis para terapia com biológicos

IGRA apresentou sensibilidade de 42%, especificidade de 75,6%, valor preditivo positivo de 69% e negativo de 49%.
PPD- em 54,2%
IGRA – em 77,1%, indeterminado em 1% e IGRAs em 21,9%
30 casos discordantes: 23,8% PPD+/IGRA- e 4,7% PPD-/IGRA+
Casos discordantes principalmente em pacientes recebendo corticosteroides (80%).
Sensibilidade, especificidade e acurácia de IGRAs foi de 26,14%, 100 e 75,3%. Para PPD foi de 73,9%, 80,65 e 73,6%.
PPD+ foi significativamente menos incidente em pacientes recebendo imunossupressores (35,1% vs 42,5%, p = 0,031).

Sellami, 2018 ¹¹⁰ 1) Diagnóstico de ILTB
2) Associação com fatores de risco

105 pacientes com doença inflamatória imunomediada crônica

BCG; ; DMARDs: drogas antirreumáticas modificadoras de doença; E: especificidade; ESRD: FU: follow up; IGRA: testes de liberação de interferon gama; ILTB: infecção latente de tuberculose; OR: Odds ratio; PPD: teste tuberculínico; S: sensibilidade; RR: relative risk; TB: tuberculose; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

4.6 Avaliação do risco de viés

Todos os estudos primários apresentaram baixo risco de viés e aplicabilidade adequada para todos os domínios tanto para pacientes com HIV+ (Tabela 7) como para crianças (Tabela 8). Embora em parte dos estudos não esteja claro se os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste padrão, julga-se que o teste IGRA tenha interpretação objetiva (limiar) e, portanto, seja baixo o risco de introdução de viés. A avaliação dos artigos das demais populações também apontou para baixo risco de viés.

Tabela 7. Avaliação do risco de viés e aplicabilidade dos estudos primários (QUADAS-2) – HIV+

	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência	Fluxo e tempo	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência
Jones et al. ⁴⁰	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Elzi et al. ⁴¹	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Oni et al. ⁴²	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Yang et al. ⁴³	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Pullar et al. ⁴⁴	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Rose et al. ⁴⁵	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Souza et al. ⁴⁶	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Bourgarit et al. ⁴⁷	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Mandalakas et al. ⁴⁸	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Leung et al. ⁴⁹	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Lin et al. ⁵⁰	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Khawcharoenpona et al. ⁵¹	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Klautau et al. ⁵²	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙

⊙ = baixo risco; ⊗ = alto risco; ? = risco incerto.

Tabela 8. Avaliação do risco de viés e aplicabilidade dos estudos primários (QUADAS-2) – crianças.

	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência	Fluxo e tempo	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência
Lucas et al. ⁵³	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Adetifa et al. ⁵⁴	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Song et al. ⁵⁵	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Rutherford et al. ⁵⁷	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Garazzino et al. ⁵⁸	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Kim et al. ⁵⁹	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Calzada-Hernández et al. ⁶⁰	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Howley et al. ⁶¹	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Perez-Porcuna et al. ⁶²	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Gudjonsdóttir et al. ⁶³	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Kim et al. ⁶⁴	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Gabriele et al. ⁶⁵	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙

⊙ = baixo risco; ⊗ = alto risco; ? = risco incerto.

A maior parte das revisões sistemáticas apresentou baixo risco de viés. O estudo de Machingaidze et al.⁵⁵ apresentou alto risco de viés na identificação e seleção dos estudos porque apenas uma base de dados foi analisada, embora outros métodos tenham sido utilizados para a busca de artigos (busca por referências, por exemplo). Houve risco incerto de viés na

coleta de dados e avaliação de estudos porque não foi especificada a forma de avaliação de qualidade dos estudos, bem como o resultado dessa avaliação. O estudo de Rogerson et al.⁶⁹ apresentou risco incerto de viés para identificação e seleção de estudos, bem como coleta de dados e avaliação dos estudo porque não especificou se houve tentativa de minimizar erros na seleção de estudos e coleta de dados.

A revisão de Song et al.⁸¹ apresentou alto risco de viés na maior parte dos domínios; a estratégia de busca não foi apresentada de forma clara, não foi especificada se houve tentativa de minimizar erros na seleção de estudos e coleta de dados, avaliação da qualidade dos estudos não foi realizada. O estudo de Nasiri et al.⁹⁹ teve alto risco de viés apenas no domínio relacionado aos critérios de elegibilidade do estudo, porque foram selecionados estudos apenas de língua inglesa.

Tabela 9. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (ROBIS).

	Crítérios de elegibilidade do estudo	Identificação e seleção dos estudos	Coleta de dados e avaliação dos estudos	Síntese e achados	Risco de viés na revisão
Machiugaidze et al. ⁵⁵	⊙	⊙	?	⊙	⊙
Rogerson et al. ⁶⁹	⊙	?	?	⊙	?
Ferguson et al. ⁷¹	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Song et al. ⁸¹	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Ruan et al. ⁸⁵	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Myint et al. ⁹⁸	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Nasiri et al. ⁹⁹	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙

⊙ = baixo risco; ⊙ = alto risco; ? = risco incerto

4.7 Avaliação da qualidade de evidência

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

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

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

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

4.8 QuantiFERON – TB Plus

A maior parte dos trabalhos usados na revisão sistemática do presente documento é formada por publicações utilizando o QuantiFERON-TB Gold in Tube (QFT-GIT), versão anterior do teste atualmente disponível.

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

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

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

Estudos anteriores reportaram respostas de células T CD8+ específicas para *M. tuberculosis* mais altas na doença ativa da tuberculose e naqueles com exposição recente ao *M. tuberculosis* quando comparados a ILTB. Além disso, células T CD8+ produtoras de interferon-gama foram detectadas em indivíduos com tuberculose ativa com co-infecção com HIV e crianças com TB doença¹¹³.

O novo teste apresenta uma maior especificidade e mantém a mesma sensibilidade que a versão anterior. Adicionalmente, o aumento da produção de interferon-gama ocasionado pela estimulação combinada de células T CD4+ e células T CD8+ observado no novo tubo de antígeno (TB2) pode ser vantajoso para melhorar a acurácia do teste em pacientes com baixas contagens de células T CD4+¹¹³.

Barcellini e colaboradores¹¹³ foram os primeiros a publicarem um estudo comparativo entre QFT-GIT e QFT-Plus em indivíduos contatos. Neste trabalho, 119 indivíduos contatos de casos de TB ativa foram submetidos a avaliação com PPD, QFT-GIT e QFT-Plus. A concordância geral entre QFT-Plus e QFT-GIT foi alta, com concordância de kappa de 0,8. Resultados discordantes foram encontrados em 12 indivíduos com resultados de QFT-GIT negativos e QFT-Plus positivos. Ao analisar os marcadores de exposição à TB e resultados dos

testes, o tempo médio em contato com o caso índice foi o fator de risco mais fortemente associado à positividade em cada um dos testes.

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

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

Já em pacientes HIV, Telisinghe et al¹¹⁴ concluíram que a sensibilidade do QFT-Plus foi semelhante à do QFT-GIT e à do PPD para TB pulmonar. A sensibilidade geral não foi afetada pelo status de HIV e menos impactada pelas contagens de CD4 em comparação com o estudo anterior usando QFT-GIT. Nesse estudo, o QFT-Plus forneceu uma imagem mais clara da resposta imune: a adição dos antígenos estimuladores de células T CD8+ no TB2 aumentaram as taxas positivas em 20% e 29% daqueles negativos ou indeterminado pelo tubo TB1 (somente CD4), em pessoas HIV negativas e HIV positivas, respectivamente.

No Japão, Yi et al¹¹⁵ concluíram que a performance do QFT-Plus foi tão acurada como sua versão anterior em pacientes com TB confirmada por cultura e pacientes sem infecção; e a nova versão poderá substituir a versão anterior, pois não houve perda de sensibilidade, sendo que a versão atual demonstrou 91.1% vs. 90.7% da versão anterior.

Em pacientes imunocomprometidos, Ryu e colaboradores¹¹⁶ demonstraram que houve um alto grau de concordância entre os resultados do QFT-GIT e QFT-Plus na triagem de ILTB para pacientes imunocomprometidos. As respostas de IFN- γ no tubo TB2 do QFT-Plus que contribuíram para a diferença entre QFT-GIT e QFT-Plus, particularmente nos candidatos a transplante de órgão sólido. Através desse achado, especula-se que os candidatos a transplantes de órgãos sólidos tenham células T CD8 + relativamente preservadas que respondem à estimulação do antígeno em comparação aos pacientes nos grupos de terapia com inibidores TNF- α e pacientes candidatos a transplantes de células tronco hematopoiéticas.

Segundo dados do fabricante, a sensibilidade geral do teste QFT-Plus em uma coorte de alto risco foi >95% e apenas 1% dos testes dessa coorte tiveram resultados indeterminados¹¹⁷.

5. DOMÍNIO TÉCNICO

5.1 Descrição da tecnologia

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

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

5.2 Indicação

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

5.3 Componentes

Os componentes do teste de liberação de INF- γ encontram-se listados na Figura 5. O kit é composto pelos quatro diferentes tubos de coleta de sangue, além do material para realização de ELISA.

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

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

- Agitador de microplacas;
- Água deionizada ou destilada (2L);
- Lavadora de microplacas (recomendada lavadora automática);
- Leitor de microplacas equipado com filtro de 450 nm e filtro de referência de 620 a 650 nm.

Tubos de coleta sanguínea*		200 tubos	Embalagem individual para paciente
Ref.ª		622526	622722
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 coleta 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 murina anti-humano IFN-γ		2 conjuntas de tiras de microplaca de 12 x 8 poços	
IFN-γ Standard, lyophilized (Padrão IFN-γ liofilizado) (contém IFN-γ humano recombinante, caseína bovina, Timersol com 0,01% peso/volume)		1 x frasco (8 UI/ml quando reconstituído)	
Green Diluent (Dilúente Verde) (contém caseína bovina, soro normal de rato, Timersol com 0,01% peso/volume)		1 x 30 ml	
Conjugate 100x Concentrate, lyophilized (Concentrado 100x de Conjugado liofilizado) (HRP de IFN-γ murina anti-humano, contém Timersol 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 5. Componentes do ensaio de liberação de IFN-γ.

5.4 Instrução de uso

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

- Coleta em tubo com heparina de lítio (Figura 6): a coleta da amostra de sangue total (5ml) é feita por venipunção simples e segue as práticas comuns de flebotomia do laboratório. Quando coletada em tubo de heparina de lítio, a amostra pode ser transportada/mantida em temperatura ambiente por até 12 horas em temperatura ambiente ou até 53 horas se transportada/mantida em refrigeração de 2 a 8°C. Após este período, 1 ml da amostra deve ser transferida para cada um dos quatro tubos específicos do teste IGRA e incubados conforme explicado a seguir.

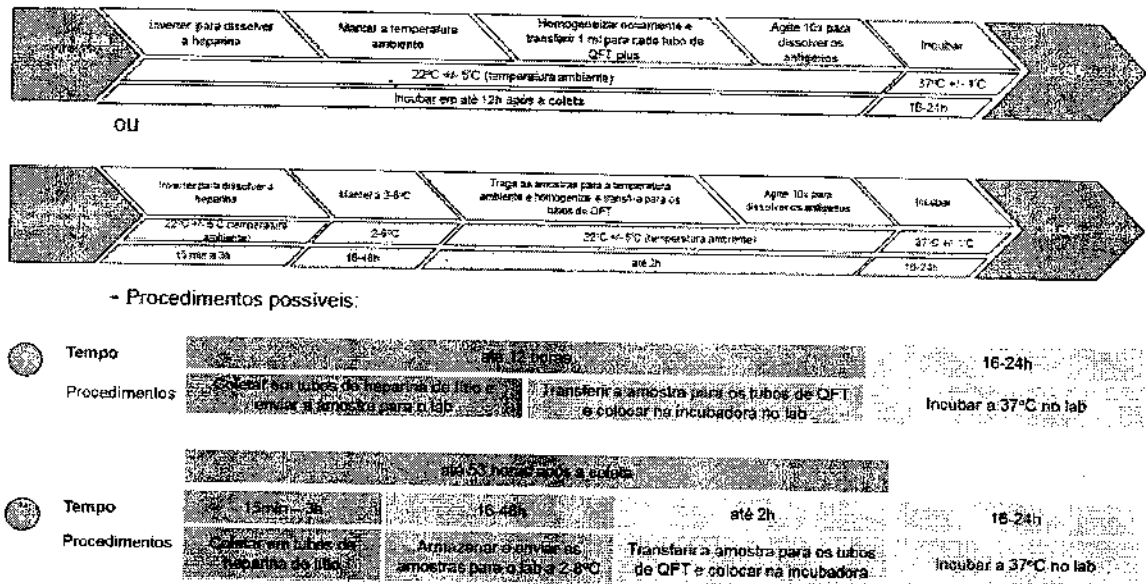
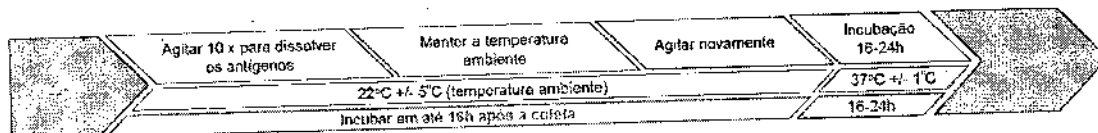


Figura 6. Coleta em tubo único.

- A coleta da amostra de sangue total também pode ser feita diretamente nos tubos de coleta sanguínea específicos para o teste IGRA e estes podem ser mantidos a temperatura ambiente por até 16 horas antes de iniciar a etapa de incubação a 37°C (Figura 7).

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

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



- Procedimentos possíveis:

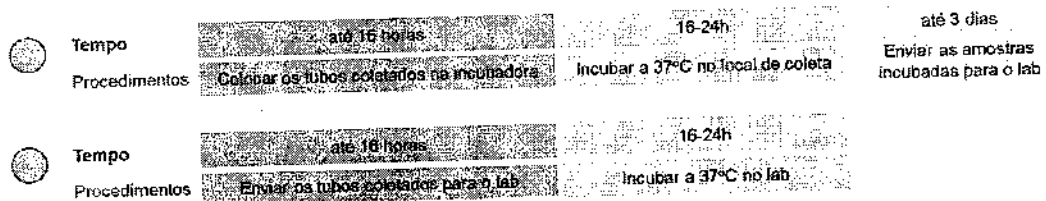


Figura 7. Coleta diretamente nos tubos do teste IGRA.

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

O tubo Nil ajusta-se aos efeitos de fundo (por ex., níveis excessivos de IFN- γ circulante ou presença de anticorpos heterofílos). 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.

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/despír 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. Despír 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. DOMÍNIO ECONÔMICO

7.1 Objetivo

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

A partir dos dados obtidos na revisão sistemática, foram selecionadas algumas das populações que mais se beneficiariam do uso de IGRA para detecção de ILTB, como descrito a seguir.

7.2 Análise de custo-efetividade

7.2.1 População

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

- Crianças contatos com casos de TB ativa;
- Pacientes HIV positivos;
- Pacientes com doença renal avançada em diálise;
- Pacientes com doenças reumatológicas em tratamento com medicamentos biológicos.
- Pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos
- Pacientes candidatos a transplante de medula óssea
- Pacientes com doença inflamatória intestinal

7.2.2 Comparadores

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

7.2.3 Modelo

Foi utilizado um modelo de misto que uniu árvore de decisão (Figura 8) e modelo de estados transicionais do tipo Markov para simular o curso clínico de um paciente que seria testado para a ILTB (Figura 8). Ao entrar no modelo, o paciente possui a possibilidade de ser testado com IGRA ou PPD. Para cada um dos braços, foram adotadas probabilidades de o resultado ser positivo verdadeiro, falso positivo, negativo verdadeiro ou falso negativo. Assumiu-se que todos os pacientes com resultado positivo receberiam quimioprofilaxia secundária com isoniazida. Para todos os possíveis resultados, consideraram-se as probabilidades de o caso se desenvolver para TB ativa ou não haver progressão.

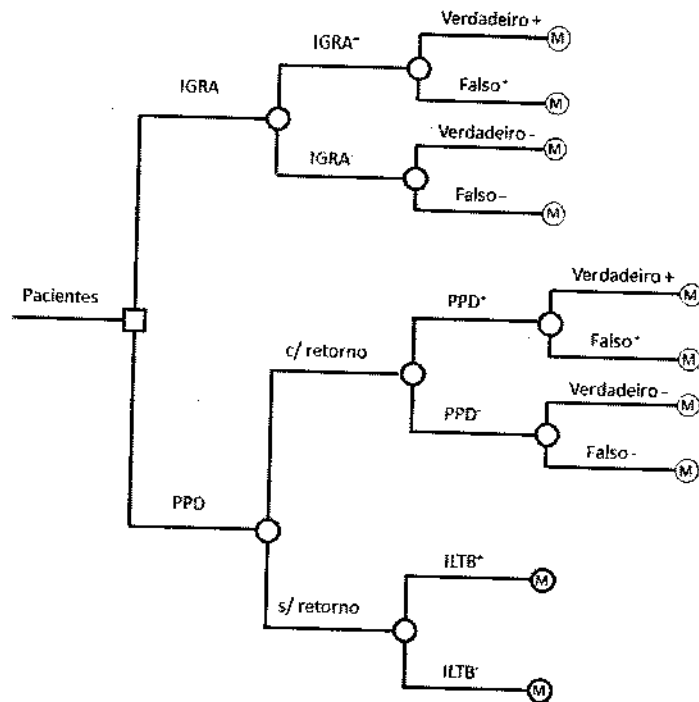


Figura 8. Árvore de decisão

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

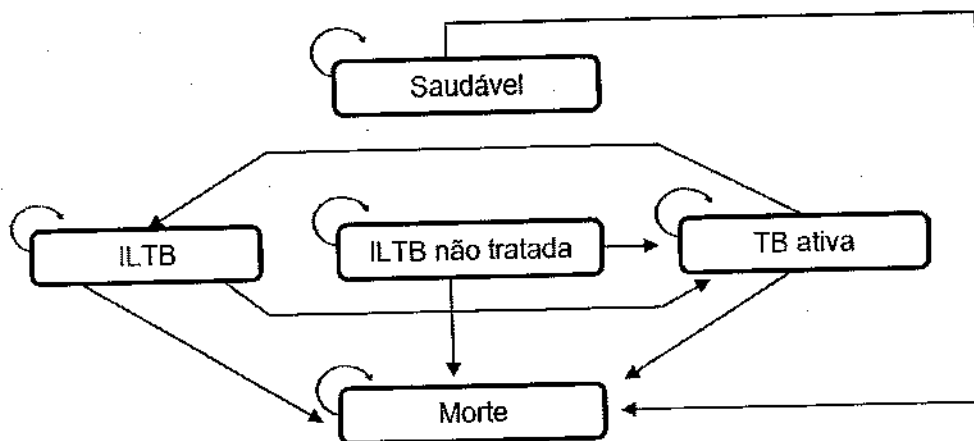


Figura 9. Modelo de estados transacionais do tipo Markov

7.2.4 Probabilidades de transição

As probabilidades de transição foram extraídas da literatura e especificadas para cada população analisada. Os parâmetros utilizados para alimentar a árvore de decisão estão descritos na Tabela 10 e Tabela 11.

Tabela 10. Probabilidades relacionada à árvore de decisão (IGRA)

	Crianças	HIV	Artrite reumatoide	Transplantados-sólido	TMO	Insuficiência renal	Inflamação intestinal
IGRA positivo	23,80% ¹¹⁸	4,67% ⁴⁶	39,40% ⁸⁶	23,50% ⁹⁴	15,38% ²⁷	45,30% ⁷⁰	14,30% ⁹¹
IGRA negativo	76,20% ¹¹⁸	95,33% ⁴⁶	60,60% ⁸⁶	76,50% ⁹⁴	84,62% ²⁷	54,70% ⁷⁰	85,70% ⁹¹
IGRA verdadeiro positivo	70,00% ¹¹⁸	100% ⁵²	83,80% ⁸⁶	33,30% ⁹⁴	33,30% ⁹⁴	53% ⁷¹	100% ⁹¹
IGRA falso positivo	30,00% ¹¹⁸	0% ⁵²	16,20% ⁸⁶	66,70% ⁹⁴	66,70% ⁹⁴	47% ⁷¹	0% ⁹¹
IGRA verdadeiro negativo	73,40% ¹¹⁸	66,67% ⁵²	76,70% ⁸⁶	80,10% ⁹⁴	80,10% ⁹⁴	69% ⁷¹	100% ⁹¹
IGRA falso negativo	26,60% ¹¹⁸	33,33% ⁵²	23,30% ⁸⁶	19,90% ⁹⁴	19,90% ⁹⁴	31% ⁷¹	0% ⁹¹

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

	Crianças	HIV	Artrite reumatoide	Transplantados-sólido	TMO	Insuficiência renal	Inflamação intestinal
PPD com retorno	83,6% ¹¹⁹	95,28% ⁵²	100%*	100,0%*	100,0%*	100%*	100,0% ⁹¹
PPD sem retorno	16,4% ¹¹⁹	4,72% ⁵²	0%*	0,0%*	0,0%*	0%*	0,0% ⁹¹
PPD positivo	41,40% ¹¹⁸	3,33% ⁴⁶	43,10% ⁸⁶	4,50% ⁹⁴	11,24% ²⁷	17,40% ⁷⁰	8,9% ⁹¹
PPD negativo	58,60% ¹¹⁸	96,67% ⁴⁶	56,90% ⁸⁶	95,50% ⁹⁴	88,76% ²⁷	82,60% ⁷⁰	91,1% ⁹¹
PPD verdadeiro positivo	52,80% ¹¹⁸	100,00% ⁵²	54,60% ⁸⁶	7,1% ⁹⁴	7,1% ⁹⁴	31% ⁷¹	19,1% ⁹¹

PPD falso positivo	47,20% ¹¹⁸	0,00% ⁵²	45,40% ⁸⁶	92,9% ⁹⁴	92,9% ⁹⁴	69% ⁷¹	81,0% ⁹¹
PPD verdadeiro negativo	27,50% ¹¹⁸	32,26% ⁵²	53,60% ⁸⁶	95,50% ⁹⁴	95,50% ⁹⁴	63% ⁷¹	88,8% ⁹¹
PPD falso negativo	72,50% ¹¹⁸	67,74% ⁵²	46,40% ⁸⁶	4,50% ⁹⁴	4,50% ⁹⁴	37% ⁷¹	11,2% ⁹¹
ILTB positiva	49,50% ¹¹⁸	6,00% ⁴⁶	47,70% ⁸⁶	0,00%	0,00%	0,00%	16,5% ⁹¹
ILTB negativa	50,50% ¹¹⁸	94,00% ⁴⁶	52,30% ⁸⁶	0,00%	0,00%	0,00%	83,5% ⁹¹

* Suposição

As probabilidades de transição para o modelo de Markov relacionado a cada população se encontram entre a Tabela 12 e Tabela 18.

Tabela 12. Probabilidades de transição (crianças)

	Saudável	ILTB	ILTB s/ tratamento	TB ativa	Morte
Saudável	0,999908*	-	-	-	0,000092 ¹²⁰
ILTB	-	0,964008*	-	0,0359 ⁵⁶	0,000092 ¹²⁰
ILTB s/ tratamento	-	-	0,811908*	0,188 ⁵⁶	0,000092 ¹²⁰
TB ativa	-	0,7 ¹²¹	-	0,2809*	0,0191 ¹²⁰
Morte	-	-	-	-	1

Tabela 13. Probabilidades de transição (HIV)

	Saudável	ILTB	ILTB s/ tratamento	TB ativa	Morte
Saudável	0,9899*	-	-	-	0,0101 ¹²⁰
ILTB	-	0,8873*	-	0,1026 ^{47,122}	0,0101 ¹²⁰
ILTB s/ tratamento	-	-	0,7199*	0,27 ⁴⁷	0,0101 ¹²⁰
TB ativa	-	0,7 ¹²¹	-	0,17*	0,13 ¹²³
Morte	-	-	-	-	1

Tabela 14. Probabilidades de transição (artrite reumatoide)

	Saudável	ILTB	ILTB s/ tratamento	TB ativa	Morte
Saudável	96,15%*	-	-	-	3,85% ¹²⁴
ILTB	-	95,18%*	-	0,97% ⁸³	3,85% ¹²⁴
ILTB s/ tratamento	-	-	92,92%*	3,3% ⁸³	3,85% ¹²⁴
TB ativa	-	70% ¹²¹	-	23,76%*	6,24% ^{124,125}
Morte	-	-	-	-	1

Tabela 15. Probabilidades de transição (transplantados – órgãos sólidos)

	Saudável	ILTB	ILTB s/ tratamento	TB ativa	Morte
Saudável	77%*	-	-	-	23,00% ¹²⁶
ILTB	-	77%*	-	0% ¹²⁷	23,00% ¹²⁶
ILTB s/ tratamento	-	-	72,18%*	4,8%* ¹²⁷	23,00% ¹²⁶
¹²⁶ TB ativa	-	70% ¹²¹	-	0,00%*	30,00% ¹²⁸
Morte	-	-	-	-	100,00%

Tabela 16. Probabilidades de transição (transplantados – TMO)

	Saudável	ILTB	ILTB s/ tratamento	TB ativa	Morte
Saudável	83,80*	-	-	-	16,20 ¹²⁹
ILTB	-	83,80*	-	0% ¹²⁷	16,20 ¹²⁹
ILTB s/ tratamento	-	-	78,63%*	5,17% ¹²⁷	16,20 ¹²⁹
TB ativa	-	70% ¹²¹	-	10%*	20% ¹³⁰
Morte	-	-	-	-	1

Tabela 17. Probabilidades de transição (insuficiência renal)

	Saudável	ILTB	ILTB s/ tratamento	TB ativa	Morte
Saudável	81,80%*	-	-	-	18,20% ¹³¹
ILTB	-	80,46%*	-	1,3% ^{12,132}	18,20% ¹³¹
ILTB s/ tratamento	-	-	78,46%*	3,34% ¹²	18,20% ¹³¹
TB ativa	-	65%*	-	-	35,00% ¹³³
Morte	-	-	-	-	100%

Tabela 18. Probabilidades de transição (doença inflamatória intestinal)

	Saudável	ILTB	ILTB s/ tratamento	TB ativa	Morte
Saudável	99,91%*	-	-	-	0,09% ¹³⁴
ILTB	-	97,97%*	-	1,94% ¹³⁵	0,09% ¹³⁴
ILTB s/ tratamento	-	-	97,67%*	2,24% ¹³⁵	0,09% ¹³⁴
TB ativa	-	70% ¹²¹	-	-	0,15 ^{125,134}
Morte	-	-	-	-	100%

7.2.5 Perspectiva

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

7.2.6 Uso de recursos

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

Testes diagnósticos para tuberculose

Os custos dos testes diagnósticos estão apresentados na Tabela 19. Além desses custos, assume-se que pacientes que realizam IGRA necessitam de uma consulta com enfermagem, enquanto pacientes que realizam PPD necessitam de duas consultas com enfermagem. Dessa forma, o custo total de IGRA é de R\$ 67,99, enquanto o custo total de PPD é de R\$ 16,52.

Tabela 19. Custo dos testes diagnósticos

Teste	Custo
Teste de liberação de interferon-gama (IGRA)	R\$ 61,69*
Teste tuberculínico (PPD)	R\$ 3,92**

* Dado do fabricante

** Painel de Preços (Ministério da Economia). – Cada frasco contém 7 doses¹³⁶.

Custos de medicamentos e recursos de saúde para tuberculose

Custos relacionados aos medicamentos usados em quimioprofilaxia, tratamento de tuberculose ativa, tratamento de complicações, exames complementares e diárias hospitalares foram extraídos da literatura, CBPHM, CMED, Banco de Preços em Saúde e Sigtap, como apresentado na Tabela 20.

Tabela 20 - Custo de medicamentos e recursos de saúde

Componente	Custo Unitário	Fonte
estadia hospitalar	R\$ 73,72	Sigtap
diária UTI	R\$ 139,00	Sigtap
rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, concentração: 150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg	R\$ 0,49	MS
isoniazida 200 mg + rifampicina 300 mg x 500	R\$ 0,46	MS
consulta médica	R\$ 10,00	Sigtap

consulta médica em emergência	R\$ 11,00	Sigtap
radiografia tórax	R\$ 9,50	Sigtap
baciloscopia direta p/ baar tuberculose	R\$ 4,20	Sigtap
antibiograma p/ micobacterias	R\$ 13,33	Sigtap
Isoniazida 100 mg	R\$ 0,07	MS
AST, ALT, GGT, bilirrubina total e frações, proteínas totais e frações, fosfatase alcalina, coagulograma	R\$ 16,13	Sigtap
TC Crânio	R\$ 97,44	Sigtap
PCR	R\$ 35,57	Sigtap
Punção lombar	R\$ 7,04	Sigtap
dexametsaona 0,4mg/ml - frasco 2,5ml	R\$ 0,50	BPS
TC Tórax	R\$ 136,41	Sigtap
Fibrobroncoscopia	R\$ 36,02	Sigtap
Lobectomia Pulmonar	R\$ 1260,20	Sigtap

Custo do tratamento de quimioprofilaxia

O protocolo de tratamento diretamente observado¹³⁷ preconiza que a profilaxia deve ser feita pelo período de 6 meses, considerando a dose de 10 mg/kg de peso corporal, até a dose máxima de 300 mg/dia, sendo necessária a realização da prova tuberculínica após 3 meses de tratamento. Para o caso base foi considerado um adulto com 70kg de peso corporal. Com base na opinião de especialistas, assume-se a realização de duas radiografias e três consultas médicas no período de tratamento. Além dos custos de tratamento foram adicionados aqueles relativos ao tratamento de hepatotoxicidade (R\$ 69,95) para 1,80% desta população que é acometida por este evento adverso¹³⁸, desta maneira totalizando R\$ 1,26 (Tabela 21).

Tabela 21 - Custo da quimioprofilaxia

Procedimentos	Frequência de uso	Custo
Isoniazida 100 mg	540	R\$ 35,10
prova tuberculínica	1	R\$ 16,52
consulta médica	3	R\$ 30,00
radiografia tórax	2	R\$ 19,00
Hepatotoxicidade	1,8%	R\$ 1,26

Custos de tratamento da tuberculose ativa

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

As frequências utilizadas na realização de exames foram baseadas na opinião de especialistas da área e recomendações do Ministério da Saúde¹³⁷ (Tabela 22).

Tabela 22 - Tratamento da tuberculose ativa

Componente	Proporção de uso	Custo
Rifampicina associada à isoniazida, pirazinamida e etambutol, concentração: 150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg	240 (4 comprimidos por 2 meses)	R\$118,46
isoniazida 200 mg + rifampicina 300 mg	240 (2 comprimidos por 4 meses)	R\$110,23
consulta médica	3	R\$ 30,00
radiografia tórax	2	R\$ 19,00
baciloscopia direta p/ baar tuberculose	2	R\$8,40
antibiograma p/ micobacterias	1	R\$ 13,33

Adicionalmente, foram estimados os custos da busca por contatos dos pacientes que desenvolveram tuberculose ativa. Assume-se que cada caso de TB ativa tenha 4 contatos e que os mesmos realizem PPD, radiografia de tórax e uma consulta médica. Dos contatos, estima-se que 40%¹³⁹ apresentem PPD positivo e, portanto, realizam a quimioprofilaxia. Assim, o custo total do tratamento da TB ativa é de R\$ 148,03. Por fim, soma-se o custo médio por hospitalização por tuberculose, de R\$1.500,00.

7.2.7 Análise de Sensibilidade Determinística

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

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

7.2.8 Análise de Sensibilidade Probabilística

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

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

7.2.9 Resultados

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

Crianças

Para a população formada por crianças contato, a análise de custo-efetividade mostrou que o uso de IGRA domina PPD, com maior casos de TB ativa evitados e menor custo total por pacientes em cinco anos (Tabela 23).

Tabela 23. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em crianças

Comparadores	Custos (BRL)	TB ativa
PPD	R\$ 1.098	0,43
IGRA	R\$ 872	0,22
Incremental	-R\$ 225	0,21
RCEI		IGRA domina PPD

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

A análise de sensibilidade corrobora o resultado determinístico, sendo que a grande maioria das simulações apontam para melhoras no desfecho clínico e menores custos (Figura 10).

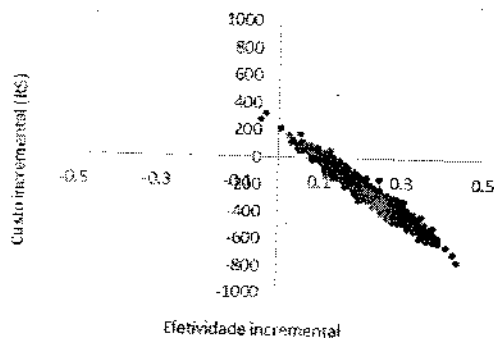


Figura 10. Gráfico de dispersão – crianças

Pacientes HIV positivos

Assim como para a população de crianças, o resultado da análise para a população de pacientes com HIV+ mostrou que o uso de IGRA domina PPD, com maior casos de TB ativa evitados e menor custo total por pacientes em cinco anos (Tabela 24).

Tabela 24. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes HIV positivos

Comparadores	Custos (BRL)	TB ativa
PPD	R\$ 1.517	0,66
IGRA	R\$ 1.104	0,35
Incremental	-R\$ 413	0,31
RCEI		IGRA domina PPD

A análise probabilística corrobora a análise determinística (Figura 11).

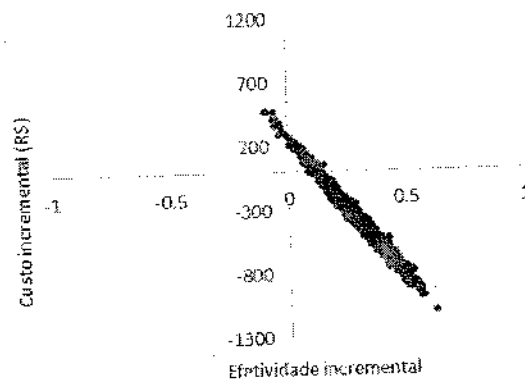


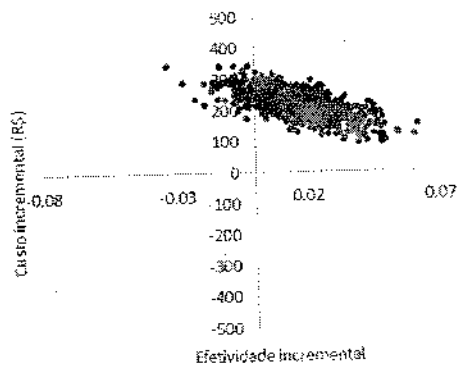
Figura 11. Gráfico de dispersão – HIV+.

Pacientes com artrite reumatoide

A análise baseada na população com artrite reumatoide mostrou que houve um pequeno incremento no número de casos de TB ativa evitados com a utilização de IGRA, com um incremento de R\$ 219 por paciente em cinco anos (Tabela 25).

Tabela 25. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes com artrite reumatoide

Comparadores	Custos (BRL)	TB ativa
PPD	R\$ 302	0,06
IGRA	R\$ 521	0,04
Incremental	R\$ 219	0,02
RCEI		12.894



A

Figura 12 traz os resultados da análise probabilística de IGRA em comparação ao PPD na detecção de tuberculose latente em pacientes com artrite reumatoide.

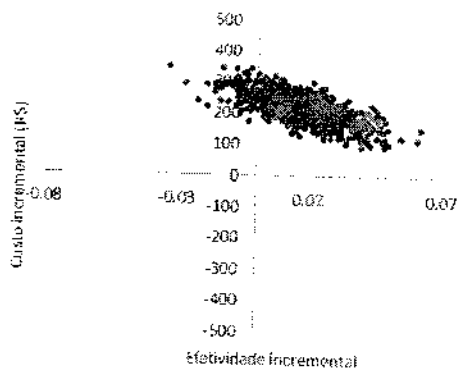


Figura 12. Gráfico de dispersão – artrite reumatoide.

Pacientes transplantados – órgãos sólidos

Para a população elegível a transplante de órgão sólidos, o número de casos de TB ativa é o mesmo entre as tecnologias avaliadas. Em cinco anos, o incremento no custo com o uso de IGRA é de apenas R\$ 240 por paciente em cinco anos (Tabela 26).

Tabela 26. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em transplantados de órgão sólidos

Comparadores	Custos (BRL)	TB ativa
PPD	R\$ 32	0,0
IGRA	R\$ 273	0,0
Incremental	R\$ 240	0
RCEI		Maior custo e mesma eficácia

A Figura 13 traz os resultados da análise probabilística, corroborando os dados determinísticos.

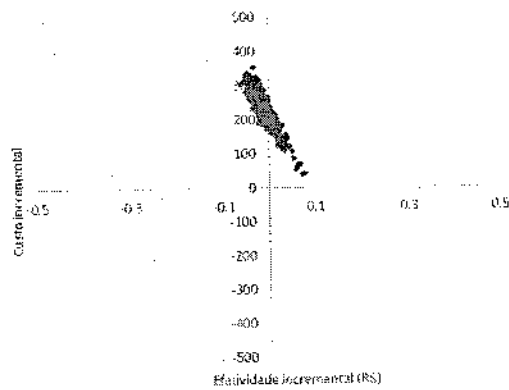


Figura 13. Gráfico de dispersão – transplante de órgão sólidos.

Pacientes transplantados – TMO

Na população elegível ao transplante de medula óssea, os resultados da análise de custo-efetividade mostraram que o IGRA domina PPD, com benefícios tanto clínicos (maior número de casos de TB ativa evitados), como econômicos (Tabela 27).

Tabela 27. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em TMO

Comparadores	Custos (BRL)	TB ativa
PPD	R\$ 246	0,05
IGRA	R\$ 199	0,03
Incremental	-R\$ 46	0,02
RCEI		IGRA domina PPD

O gráfico de dispersão apresentado na Figura 14 traz os resultados da análise probabilística, em que a maior parte das simulações apontam para benefícios clínicos e econômicos do uso de IGRA.

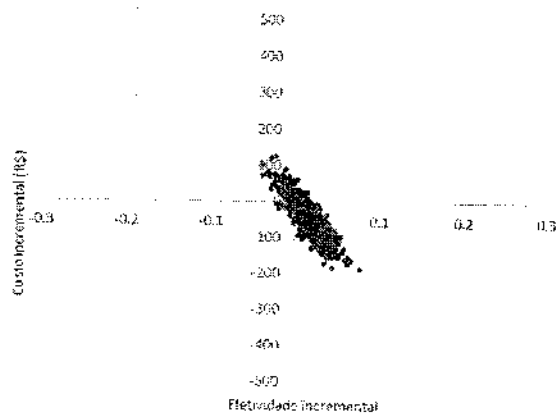


Figura 14. Gráfico de dispersão – transplante de medula óssea.

Pacientes com insuficiência renal

Para pacientes com insuficiência renal submetidos à hemodiálise, observa-se um pequeno benefício clínico, com incremento no número de casos de TB ativa evitados, com um incremento de custo de R\$ 156 por paciente em cinco anos (Tabela 28).

Tabela 28. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes com insuficiência renal

Comparadores	Custos (BRL)	TB ativa
PPD	R\$ 128	0,04
IGRA	R\$ 285	0,03
Incremental	R\$ 156	0,01
RCEI		24,199

A análise probabilística mostra que a maior parte das simulações apontam para um benefício clínico com IGRA, embora todas as simulações apontem para incremento de custo com sua utilização (Figura 15).

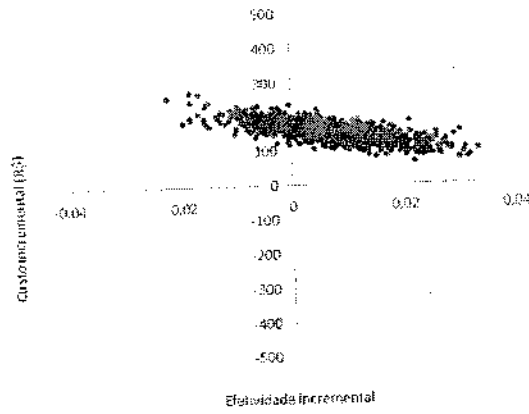


Figura 15. Gráfico de dispersão – insuficiência renal.

Pacientes com doença inflamatória intestinal

Por fim, o teste IGRA foi comparado a PPD na população com doença inflamatória intestinal. Observa-se efetividade similar entre os testes, com mesmo número de casos de TB ativa, com pequeno incremento de custo de R\$ 115 por paciente em cinco anos de análise (Tabela 29).

Tabela 29. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes com doença inflamatória intestinal

Comparadores	Custos (BRL)	TB ativa
PPD	R\$ 73	0,02
IGRA	R\$ 187	0,02
Incremental RCEI	R\$ 115	0,00

Maior custo, mesma eficácia

A análise probabilística é apresentada na Figura 16.

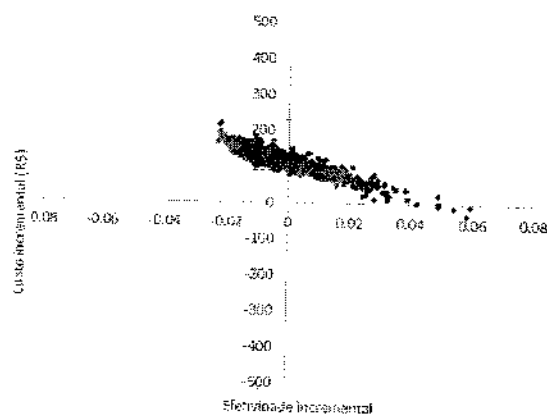


Figura 16. Gráfico de dispersão – doença inflamatória intestinal.

7.2.10 Conclusão da análise de custo-efetividade

Com base nos resultados de custo-efetividade para cada população de análise, foi possível observar que alguns pacientes apresentam padrões diferentes de acordo com sua condição de saúde. Nesse sentido, crianças, pacientes com HIV positivo para a população que foi submetida a transplante de medula óssea, o IGRA dominou o PPD, ou seja, houve benefício tanto econômico (menor custo total) como benefício clínico (redução nos casos de TB ativa).

Para a população que apresenta doença inflamatória intestinal e é elegível ao tratamento com medicamentos biológicos, bem como para pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, não houve aumento no benefício clínico (mesmo número de casos de Tb ativa), porém houve um aumento no custo total de tratamento com IGRA de apenas R\$115 e R\$240 por paciente, em um horizonte temporal de 5 anos.

Para as populações de doenças reumáticas e insuficiência renal, a razão de custo - efetividade incremental foi de R\$ 13 mil e R\$ 24 mil por casos de TB evitada. No entanto, o custo incremental total foi e apenas R\$ 243 e R\$ 161 por paciente em 5 anos de análise.

Nesses dois casos, a razão de custo-efetividade foi mais alta por conta da pequena diferença no desfecho clínico nessas populações. No entanto, partindo do número de pacientes com artrite reumatoide elegíveis a tratamentos imunobiológicos (cerca de 38 mil pacientes), a partir dos parâmetros avaliados, a utilização do teste IGRA evita cerca de 450 casos de TB ativa nessa população. Na população com insuficiência renal, seriam evitados cerca de 650 casos de TB ativa com a utilização do teste IGRA como detecção de pacientes com II.TB.

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

7.3 Análise de Impacto Orçamentário

7.3.1 Fundamento

Foi realizada análise de impacto orçamentário referente à incorporação do teste IGRA no Sistema Único de Saúde (SUS). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR¹⁴⁰. O *market share* utilizado foi o proposto na Tabela 30.

Tabela 30. Market share após a incorporação de IGRA

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

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

7.3.2 Populações

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

Crianças

Foi aplicada a taxa de incidência de tuberculose divulgada pelo Ministério da Saúde em 2018 (33,5 casos a cada 100 mil habitantes)¹⁴¹. Após ser aplicada essa taxa à população do assistida pelo SUS, considerou-se que cada caso teria duas crianças contatos, de acordo com dados publicados na literatura^{142,143}.

Pacientes HIV positivos

Segundo o Ministério da Saúde, a taxa de prevalência na população brasileira se manteve estável desde 2004 em 0,6%¹⁴¹. A estimativa do número de pacientes HIV positivos elegíveis para o teste de ILTB no SUS 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⁺ > 350¹⁴⁴, visto que essa é a parcela da população com HIV que deve realizar o acompanhamento para diagnóstico de ILTB, segundo o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil²⁶.

Pacientes com doenças reumatológicas

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

Pacientes transplantados – órgãos sólidos

De acordo com o Registro Brasileiro de Transplantes de 2018, o número de transplantes renais por ano foi de 5929¹⁴⁵. Para a estimativa de pacientes no Sistema Único de Saúde, aplicou-se esta prevalência ao número de pacientes que utilizam o SUS.

Pacientes transplantados – TMO

De acordo com o Registro Brasileiro de Transplantes de 2018, o número de pacientes submetidos a transplantes de medula óssea por ano foi de 3.091¹⁴⁵. Para a estimativa de pacientes no Sistema Único de Saúde, aplicou-se esta prevalência ao número de pacientes que utilizam o SUS.

Pacientes com doença renal avançada em hemodiálise

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 mil¹⁴⁶.

Pacientes com doenças inflamatórias intestinais

Para estimar o número de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, foi utilizada a taxa de prevalência de 26,6/100.000 habitantes. Para a estimativa de pacientes no Sistema Único de Saúde, aplicou-se esta prevalência ao número de pacientes que utilizam o SUS.

Tabela 31. Estimativa do número de pacientes elegíveis em cada população

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Crianças	109.245	110.051	110.830	111.581	112.303
HIV	452.958	456.299	459.531	462.645	465.640

Reumáticos	37.991	38.271	38.542	38.804	39.055
Órgãos sólidos	4.447	4.480	4.511	4.542	4.571
TMO	2.413	2.431	2.448	2.465	2.481
Insuficiência renal	85.491	86.122	86.732	87.319	87.885
Doenças inflamatórias intestinais	43.372	43.692	44.001	44.299	44.586

7.3.3 Resultados

Crianças

De acordo com as premissas do modelo em relação à população e custos, o resultado do impacto orçamentário para crianças contato considerando os custos totais de tratamento encontra-se apresentado na Tabela 32. Observa-se que o IGRA para essa população apresenta potencial de economia ao sistema de saúde.

Tabela 32. Impacto orçamentário (crianças)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	R\$27.070.028	R\$52.738.310	R\$77.410.314	R\$100.456.434	R\$121.986.715
Cenário proposto	R\$27.039.270	R\$51.986.397	R\$75.287.577	R\$96.388.124	R\$115.469.503
Impacto orçamentário	-R\$30.758	-R\$751.914	-R\$2.122.736	-R\$4.068.310	-R\$6.517.212

Pacientes HIV positivo

De acordo com as premissas do modelo em relação à população e custos, o resultado do impacto orçamentário para pacientes com HIV positivo considerando os custos totais de tratamento encontra-se apresentado na Tabela 33.

Tabela 33. Impacto orçamentário (HIV)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	R\$ 214.200.636	R\$ 410.385.947	R\$ 582.895.859	R\$ 736.778.753	R\$ 876.646.074
Cenário proposto	R\$ 210.655.626	R\$ 396.882.550	R\$ 553.981.468	R\$ 687.762.026	R\$ 803.407.555
Impacto orçamentário	-R\$ 3.545.011	-R\$ 13.503.397	-R\$ 28.914.391	-R\$ 49.016.727	-R\$ 73.238.519

Pacientes artrite reumatoide

De acordo com as premissas do modelo em relação à população e custos, o resultado do impacto orçamentário para pacientes com artrite reumatoide considerando os custos totais de tratamento encontra-se apresentado na Tabela 34.

Tabela 34. Impacto orçamentário (artrite reumatoide)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	R\$ 3.712.718	R\$ 5.749.882	R\$ 7.776.376	R\$ 9.756.852	R\$ 11.684.124
Cenário proposto	R\$ 4.066.656	R\$ 6.599.038	R\$ 9.255.962	R\$ 11.997.174	R\$ 14.810.957
Impacto orçamentário	R\$ 353.937	R\$ 849.156	R\$ 1.479.585	R\$ 2.240.322	R\$ 3.126.834

Pacientes transplantados – órgãos sólidos

De acordo com as premissas do modelo em relação à população e custos, o resultado do impacto orçamentário para pacientes transplantados considerando os custos totais de tratamento encontra-se apresentado na Tabela 35.

Tabela 35. Impacto orçamentário (transplantados)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	R\$ 73.906	R\$ 100.961	R\$ 121.876	R\$ 138.109	R\$ 150.771
Cenário proposto	R\$135.441	R\$244.905	R\$364.603	R\$492.543	R\$627.178
Impacto orçamentário	R\$61.535	R\$143.944	R\$242.728	R\$354.434	R\$476.407

Pacientes transplantados – TMO

De acordo com as premissas do modelo em relação à população e custos, o resultado do impacto orçamentário para pacientes submetidos a transplante de medula óssea considerando os custos totais de tratamento encontra-se apresentado na Tabela 36.

Tabela 36. Impacto orçamentário (TMO)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	R\$ 241.614	R\$ 353.699	R\$ 448.206	R\$ 527.548	R\$ 594.270
Cenário proposto	R\$244.924	R\$356.940	R\$448.442	R\$522.247	R\$581.248
Impacto orçamentário	R\$3.310	R\$3.240	R\$235	-R\$5.301	-R\$13.022

Pacientes com insuficiência renal

De acordo com as premissas do modelo em relação à população e custos, o resultado do impacto orçamentário para pacientes com insuficiência renal considerando os custos totais de tratamento encontra-se apresentado na Tabela 37.

Tabela 37. Impacto orçamentário (insuficiência renal)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	R\$4.600.573	R\$6.819.301	R\$8.665.262	R\$10.203.041	R\$11.486.230
Cenário proposto	R\$5.597.727	R\$9.019.661	R\$12.239.507	R\$15.293.094	R\$18.210.624
Impacto orçamentário	R\$997.154	R\$2.200.360	R\$3.574.245	R\$5.090.053	R\$6.724.394

Pacientes com doença inflamatória intestinal

De acordo com as premissas do modelo em relação à população e custos, o resultado do impacto orçamentário para pacientes com insuficiência renal considerando os custos totais de tratamento encontra-se apresentado na Tabela 38.

Tabela 38. Impacto orçamentário (doença inflamatória intestinal)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	R\$1.038.873	R\$1.600.830	R\$2.199.369	R\$2.817.739	R\$3.450.227
Cenário proposto	R\$1.354.596	R\$2.277.463	R\$3.281.727	R\$4.350.121	R\$5.476.366
Impacto orçamentário	R\$315.723	R\$676.633	R\$1.082.358	R\$1.532.381	R\$2.026.139

7.3.4 Conclusão da análise de impacto orçamentário

Como esperado a partir da análise de custo-efetividade, a incorporação de IGRA apresentou potencial de gerar economia ao sistema de saúde quando analisado nas populações formadas por crianças contato, pacientes com HIV+ e pacientes elegíveis ao transplante de medula óssea, com potencial economia nos cinco anos de análise de aproximadamente R\$ 13 milhões, R\$ 168 milhões e R\$ 11 mil, respectivamente. Para as demais populações, houve incremento de custo com a incorporação de IGRA como ferramenta diagnóstica para detecção de infecção latente de tuberculose foi positivo, com variação entre cada condição de saúde. No entanto, ao analisar o custo incremental por paciente, observa-se que o custo adicional dessa incorporação pode ser

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

8. 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 epidemia 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 casos¹⁴⁷.

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^{1,12,14,18,27,28}.

Como alternativa, os testes IGRA utilizam técnicas imunoenzimáticas para a detecção da liberação de interferon-gama por linfócitos T estimulados pela presença do *Mycobacterium tuberculosis* no sangue dos pacientes. Assim, é necessária apenas uma visita do paciente para a coleta da amostra, o que aumenta a probabilidade de finalização do diagnóstico. Internacionalmente, o uso de testes IGRA para o diagnóstico de ILTB é recomendado por várias diretrizes^{20,22,23}.

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

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

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

A avaliação econômica mostrou que a incorporação de IGRA apresentou potencial de gerar economia ao sistema de saúde quando analisado nas populações formadas por crianças contato, pacientes com HIV+ e pacientes elegíveis ao transplante de medula óssea. Para as demais populações houve um incremento de custo com a utilização do teste IGRA para detecção de infecção latente da tuberculose, no entanto, esse incremento por paciente foi bastante reduzido. Além disso, houve expressivo benefício clínico com relação a casos de TB evitados. Apenas para doenças inflamatórias intestinais e pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos o benefício foi semelhante entre IGRA e PPD.

É importante lembrar que a avaliação econômica não levou em conta as complicações resultantes da infecção pelo bacilo. A tuberculose ativa pode ter diversos desdobramentos clínicos com alto impacto ao paciente e ao sistema de saúde, por exemplo, a meningite tuberculosa, também conhecida como tuberculose do sistema nervoso, ocorre em cerca de 1% da população com TB ativa¹⁴⁸ 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 cefalorraquiano¹⁴⁹. 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)^{149,150}.

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 mecânica¹⁵¹. O aspergiloma pulmonar ocorre em 8,3% dos pacientes com TB ativa^{152,153}, sendo que o diagnóstico é realizado com tomografia e fibrobroncoscopia¹⁵⁴. 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 vezes¹⁵⁵. O tempo médio de estadia hospitalar é de 17,3 dias¹⁵⁶. Também é relevante o custo do tratamento da tuberculose multirresistente, que necessita de intervenção cirúrgica, ocorrendo com uma prevalência de 0,87% dos pacientes com TB ativa¹⁵⁷. O diagnóstico e tratamento englobam a realização de tomografia, fibrobroncoscopia, lobectomia pulmonar e internação¹⁵⁸. Visto que o procedimento realizado é o mesmo, assume-se que o tempo de internação seja o mesmo do apresentado por pacientes com aspergiloma.

Além disso, considera-se que os pacientes em que não foi detectada a ILTB (saúdáveis e com ILTB não tratada) realizam o teste anualmente.

Dessa forma, os resultados observados na avaliação econômica com relação aos benefícios econômicos da utilização do teste IGRA podem estar subestimados.

Com base nas evidências clínicas e econômicas apresentadas, 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.

REFERÊNCIAS

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

14. Kim, S.-H. *et al.* A Prospective Longitudinal Study Evaluating the Usefulness of a T-Cell-Based Assay for Latent Tuberculosis Infection in Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.* **11**, 1927–1935 (2011).
15. Leung, C. C., Rieder, H. L., Lange, C. & Yew, W. W. Treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: update 2010. *Eur. Respir. J.* **37**, 690–711 (2011).
16. Gao, L. *et al.* Latent tuberculosis infection in rural China: baseline results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* **15**, 310–319 (2015).
17. Santin, M. *et al.* Detection of latent tuberculosis by the tuberculin skin test and a whole-blood interferon- γ release assay, and the development of active tuberculosis in HIV-seropositive persons. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **69**, 59–65 (2011).
18. Rangaka, M. X. *et al.* Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* **12**, 45–55 (2012).
19. Brasil. *Boletim Epidemiológico.* (2019).
20. OMS. *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management.* (2018).
21. Organização Mundial da Saúde (OMS). *Second WHO Model List of Essential In Vitro Diagnostics.* (2019).
22. Mazurek, G. H. *et al.* Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR. Recomm. reports Morb. Mortal. Wkly. report. Recomm. reports* **59**, 1–25 (2010).
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. (2011). doi:10.2900/38588
24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Interferon-Gamma release Assays Testing versus Tuberculosis Skin Testing for Tuberculosis: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. (2011). Available at: <https://www.cadth.ca/interferon-gamma-release-assays-testing-versus-tuberculosis-skin-testing-tuberculosis-review>. (Accessed: 3rd November 2018)
25. National Institute for Health and Care Excellence. *Tuberculosis - Guidance and guidelines.* (NICE, 2016).
26. Ministério da Saúde. *Manual de Recomendações para o Controle de Tuberculose no*

Brasil. (2019).

27. Lee, Y.-M. *et al.* A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of the interferon-gamma releasing assay for predicting active tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *J. Infect.* **69**, 165–173 (2014).
28. Overton, K., Varma, R. & Post, J. J. Comparison of Interferon- γ Release Assays and the Tuberculin Skin Test for Diagnosis of Tuberculosis in Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. **81**, 59 (2018).
29. Brasil. *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. (2011).
30. Brasil. *Brasil Livre da Tuberculose : Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública*. (2017).
31. Sherkat, R. *et al.* Concordance of the tuberculin skin test and T-SPOT(®).TB test results in kidney transplant candidates. *J. Res. Med. Sci.* **19**, S26-9 (2014).
32. Rangaka, M. X. *et al.* Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **384**, 682–690 (2014).
33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, T. e I. E. D. de C. e T. *Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014.* (2014). doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2
34. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica*. (2014).
35. 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).
36. Hane, P. J. Newsbreaks: Elsevier announces Scopus service. *Inf Today 2004* (2017).
37. Whiting, P. F. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann. Intern. Med.* **155**, 529 (2011).
38. Whiting, P. *et al.* ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J. Clin. Epidemiol.* **69**, 225–234 (2016).
39. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. & PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.

- PLoS Med.* **6**, e1000097 (2009).
40. Jones, S. *et al.* Utility of QuantiFERON-TB Gold in-tube testing for latent TB infection in HIV-infected individuals. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **11**, 1190–1195 (2007).
 41. Elzi, L. *et al.* Improved sensitivity of an interferon-gamma release assay (T-SPOT.TB) in combination with tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis in the presence of HIV co-infection. *BMC Infect. Dis.* **11**, 319 (2011).
 42. Oni, T. *et al.* Smoking, BCG and employment and the risk of tuberculosis infection in HIV-infected persons in South Africa. *PLoS One* **7**, e47072 (2012).
 43. Yang, C.-H. *et al.* Strategy to better select HIV-infected individuals for latent TB treatment in BCG-vaccinated population. *PLoS One* **8**, e73069 (2013).
 44. Pullar, N. D., Steinum, H., Bruun, J. N. & Dyrhol-Riise, A. M. HIV patients with latent tuberculosis living in a low-endemic country do not develop active disease during a 2 year follow-up; a Norwegian prospective multicenter study. *BMC Infect. Dis.* **14**, 667 (2014).
 45. Rose, W. *et al.* Quantiferon Gold-in-tube assay for TB screening in HIV infected children: Influence of quantitative values. *BMC Infect. Dis.* **14**, (2014).
 46. Souza, J. M. O., Evangelista, M. D. S. N. & Trajman, A. Added value of quantiFERON TB-gold in-tube for detecting latent tuberculosis infection among persons living with HIV/AIDS. *Biomed Res. Int.* **2014**, (2014).
 47. Bourgarit, A. *et al.* Latent Tuberculosis Infection Screening and 2-Year Outcome in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients in a Low-Prevalence Country. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **12**, 1138–1145 (2015).
 48. Mandalakas, A. M. *et al.* Optimizing the detection of recent tuberculosis infection in children in a high tuberculosis-HIV burden setting. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **191**, 820–830 (2015).
 49. Leung, C. C. *et al.* Poor agreement between diagnostic tests for latent tuberculosis infection among HIV-infected persons in Hong Kong. *Respirology* **21**, 1322–1329 (2016).
 50. Lin, W.-C. *et al.* Prevalence of latent tuberculosis infection in persons with and without human immunodeficiency virus infection using two interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in a low human immunodeficiency virus prevalence, intermediate tuberculosis-b. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **49**, 729–736 (2016).

51. Khawcharoenporn, T., Phetsuksiri, B., Rudeeaneksin, J., Srisungngam, S. & Apisarnthanarak, A. QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test for Tuberculosis Prevention in HIV-Infected Patients. *Jpn. J. Infect. Dis.* **70**, 502–506 (2017).
52. Klautau, G. B., da Mota, N. V. F., Salles, M. J. C., Burattini, M. N. & Rodrigues, D. S. Interferon-gamma release assay as a sensitive diagnostic tool of latent tuberculosis infection in patients with HIV: a cross-sectional study. *BMC Infect. Dis.* **18**, 585 (2018).
53. Lucas, M. *et al.* A prospective large-scale study of methods for the detection of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in refugee children. *Thorax* **65**, 442–448 (2010).
54. Adetifa, I. M. O. *et al.* Commercial interferon gamma release assays compared to the tuberculin skin test for diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in childhood contacts in the Gambia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **29**, 439–443 (2010).
55. MacHingaidze, S. *et al.* The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **30**, 694–700 (2011).
56. Song, S. *et al.* Performance of confirmatory interferon- γ release assays in school TB outbreaks. *Chest* **141**, 983–988 (2012).
57. Rutherford, M. E. *et al.* QuantiFERON(R)-TB Gold In-Tube assay vs. tuberculin skin test in Indonesian children living with a tuberculosis case. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **16**, 496–502 (2012).
58. Garazzino, S. *et al.* Performance of interferon-gamma release assay for the diagnosis of active or latent tuberculosis in children in the first 2 years of age: a multicenter study of the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **33**, e226-31 (2014).
59. Kim, H. J. *et al.* Role of confirmatory intercrferon-gamma release assays in school outbreaks of tuberculosis in South Korea. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **19**, 576–581 (2015).
60. Calzada-Hernandez, J. *et al.* Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNFalpha drugs: a cohort study. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* **13**, 54 (2015).
61. Howley, M. M. *et al.* Evaluation of QuantiFERON-TB gold in-tube and tuberculin skin tests among immigrant children being screened for latent tuberculosis infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **34**, 35–39 (2015).
62. Perez-Porcuna, T. M. *et al.* Prevalence and Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Young Children in the Absence of a Gold Standard. *PLoS One* **11**, e0164181 (2016).

63. Gudjonsdottir, M. J. *et al.* Relation between BCG vaccine scar and an interferon-gamma release assay in immigrant children with 'positive' tuberculin skin test (≥ 10 mm). *BMC Infect. Dis.* **16**, 540 (2016).
64. Kim, Y. *et al.* Lessons learned from continued TB outbreaks in a high school. *PLoS One* **12**, e0188076 (2017).
65. Gabriele, F. *et al.* Performance of QuantiFERON(R)-TB Gold In-Tube assay in children receiving disease modifying anti-rheumatic drugs. *World J. Pediatr.* **13**, 472–478 (2017).
66. Passalent, L. *et al.* Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head-to-head comparison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and an expert physician panel. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2**, 68–73 (2007).
67. Hoffmann, M., Tsinalis, D., Vernazza, P., Fierz, W. & Binet, I. Assessment of an Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in haemodialysis patient. *Swiss Med. Wkly.* **140**, 286–292 (2010).
68. Seyhan, E. C. *et al.* Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients. *Transpl. Infect. Dis.* **12**, 98–105 (2010).
69. Rogerson, T. E. *et al.* Tests for latent tuberculosis in people with ESRD: a systematic review. *Am. J. Kidney Dis.* **61**, 33–43 (2013).
70. Al Wakeel, J. S. *et al.* The use of Quantiferon-TB gold in-tube test in screening latent tuberculosis among Saudi Arabia dialysis patients. *Ann. Thorac. Med.* **10**, 284–288 (2015).
71. Ferguson, T. W. *et al.* The Diagnostic Accuracy of Tests for Latent Tuberculosis Infection in Hemodialysis Patients. *Transplantation* **99**, 1084–1091 (2015).
72. Seyhan, E. C., Gunluoglu, G., Gunluoglu, M., Tural, S. & Sökücü, S. Predictive value of the tuberculin skin test and QuantiFERON-tuberculosis Gold In-Tube test for development of active tuberculosis in hemodialysis patients. *Ann. Thorac. Med.* **11**, 114–120 (2016).
73. Ponce de Leon, D. *et al.* Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J. Rheumatol.* **35**, 776–781 (2008).
74. Vassilopoulos, D. *et al.* Comparison of two gamma interferon release assays and tuberculin skin testing for tuberculosis screening in a cohort of patients with rheumatic

- diseases starting anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin. Vaccine Immunol.* **18**, 2102–2108 (2011).
75. Tannus Silva, D. G. S. *et al.* Latent Tuberculosis in Rheumatoid Arthritis: Evaluating Cellular Response and High-Resolution Computed Tomography. *Arch. Bronconeumol.* **48**, 144–149 (2012).
76. Jung, Y. J. *et al.* Combined use of a TST and the T-SPOT(R).TB assay for latent tuberculosis infection diagnosis before anti-TNF-alpha treatment. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **16**, 1300–1306 (2012).
77. Hsia, E. C. *et al.* Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test prior to treatment with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* **64**, 2068–2077 (2012).
78. Kleinert, S. *et al.* Screening for latent tuberculosis infection: performance of tuberculin skin test and interferon-gamma release assays under real-life conditions. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1791–1795 (2012).
79. Costantino, F. *et al.* Screening for latent tuberculosis infection in patients with chronic inflammatory arthritis: discrepancies between tuberculin skin test and interferon-gamma release assay results. *J. Rheumatol.* **40**, 1986–1993 (2013).
80. Klein, M. *et al.* Quantiferon TB Gold and tuberculin skin tests for the detection of latent tuberculosis infection in patients treated with tumour necrosis factor alpha blocking agents. *Clin. Exp. Rheumatol.* **31**, 111–117 (2013).
81. Song, G. G., Bae, S. C. & Lee, Y. H. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing in patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* **16**, 279–283 (2013).
82. Jung, Y. J. *et al.* The 'either test positive' strategy for latent tuberculous infection before anti-tumour necrosis factor treatment. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **18**, 428–434 (2014).
83. Lee, H. *et al.* QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay for screening arthritis patients for latent tuberculosis infection before starting anti-tumor necrosis factor treatment. *PLoS One* **10**, e0119260 (2015).
84. Kim, J.-H. *et al.* Evaluation of the usefulness of interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test for the detection of latent *Mycobacterium tuberculosis* infections in Korean rheumatic patients who are candidates for biologic agents. *Int. J. Rheum. Dis.* **18**, 315–322 (2015).

85. Ruan, Q., Zhang, S., Ai, J., Shao, L. & Zhang, W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon-gamma release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* **35**, 417–425 (2016).
86. Sargin, G. *et al.* Anti-TNF tedavisi öncesinde romatizmal hastalarda latent tüberküloz enfeksiyonu saptanmasında TDT, QuantiFERON-TB Gold test ve T-SPOT.TB testi. TT - TST, QuantiFERON-TB Gold test and T-SPOT.TB test for detecting latent tuberculosis infection in patients. *Tuberk Toraks* **66**, 136–143 (2018).
87. Papay, P. *et al.* Factors impacting the results of interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in routine screening for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* **17**, 84–90 (2011).
88. Çekiç, C. *et al.* Latent tuberculosis screening tests and active tuberculosis infection rates in Turkish inflammatory bowel disease patients under anti-tumor necrosis factor therapy. *Ann. Gastroenterol.* **28**, 241–246 (2015).
89. Abreu, C. *et al.* The tuberculin skin test still matters for the screening of latent Tuberculosis infections among Inflammatory Bowel Disease patients. *Dig. Liver Dis.* **48**, 1438–1443 (2016).
90. Al-Taweel, T. *et al.* A Study of Optimal Screening for Latent Tuberculosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig. Dis. Sci.* **63**, 2695–2702 (2018).
91. Amorim, R. F. *et al.* Superiority of Interferon Gamma Assay Over Tuberculin Skin Test for Latent Tuberculosis in Inflammatory Bowel Disease Patients in Brazil. *Dig. Dis. Sci.* (2019). doi:10.1007/s10620-019-5475-3
92. Kim, S.-H. *et al.* Diagnostic usefulness of a T cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant candidates before transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* **12**, 113–119 (2010).
93. Mansour, A. E., Abdel-Salam, M., Besheer, T. A. & Al-Arman, M. Utility of QuantiFERON-TB Gold In-Tube testing in the detection of latent tuberculosis in liver transplant candidates. *Egypt. Liver J.* **2**, 67–71 (2012).
94. Hadaya, K. *et al.* Contribution of Interferon- γ Release Assays (IGRAs) to the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection After Renal Transplantation. *Transplant. J.* **95**, 1485–1490 (2013).
95. Moon, S. M. *et al.* Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to hematopoietic stem

- cell transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* **15**, 104–109 (2013).
96. Kim, J.-S. *et al.* Comparison of QuantiFERON-TB Gold With Tuberculin Skin Test for Detection of Latent Tuberculosis Infection Before Kidney Transplantation. *Transplant. Proc.* **45**, 2899–2902 (2013).
 97. Muñoz, L. *et al.* Immunodiagnostic Tests' Predictive Values for Progression to Tuberculosis in Transplant Recipients. *Transplant. Direct* **1**, 1–5 (2015).
 98. Maung Myint, T., Rogerson, T. E., Noble, K., Craig, J. C. & Webster, A. C. Tests for latent tuberculosis in candidates for solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Transplant.* **33**, (2019).
 99. Nasiri, M. J. *et al.* Latent tuberculosis infection in transplant candidates: a systematic review and meta-analysis on TST and IGRA. *Infection* **47**, 353–361 (2019).
 100. Kim, E. Y. *et al.* Performance of the tuberculin skin test and interferon-gamma release assay for detection of tuberculosis infection in immunocompromised patients in a BCG-vaccinated population. *BMC Infect. Dis.* **9**, 207 (2009).
 101. Laffitte, E. *et al.* Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumour necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma release assay vs. tuberculin skin test. *Br. J. Dermatol.* **161**, 797–800 (2009).
 102. Gupta, D., Kumar, S., Aggarwal, A. N., Verma, I. & Agarwal, R. Interferon gamma release assay (QuantiFERON-TB Gold In Tube) in patients of sarcoidosis from a population with high prevalence of tuberculosis infection. *Sarcoidosis, Vasc. Diffus. lung Dis. Off. J. WASOG* **28**, 95–101 (2011).
 103. Belard, E. *et al.* Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm. Bowel Dis.* **17**, 2340–2349 (2011).
 104. Ringrose, J. S., Sanche, S. E. & Taylor-Gjevrc, R. M. Detecting latent tuberculosis infection during anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin. Exp. Rheumatol.* **29**, 790–794 (2011).
 105. Tavast, E. *et al.* Immunosuppression adversely affects TST but not IGRAs in patients with psoriasis or inflammatory musculoskeletal diseases. *Int. J. Rheumatol.* **2012**, (2012).
 106. Paluch-Oleś, J., Magryś, A., Koziol-Montewka, M., Koszarny, A. & Majdan, M. Identification of latent tuberculosis infection in rheumatic patients under consideration

- for treatment with anti-TNF- α agents. *Arch. Med. Sci.* **9**, 112–117 (2013).
107. Ramos, J. M. *et al.* Negative effect of immunosuppressive therapy in the performance of the QuantiFERON gold in-tube test in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Clin. Exp. Med.* **13**, 177–186 (2013).
 108. Kim, H.-C. *et al.* Diagnosis of latent tuberculosis infection before initiation of anti-tumor necrosis factor therapy using both tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In Tube assay. *Scand. J. Infect. Dis.* **46**, 763–769 (2014).
 109. Cadavid, M., Acosta, L. T., Jiménez, S. B. & Londoño, A. M. Agreement between QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin skin test results for the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients eligible for biologic therapy management. *Dermatologia Rev. Mex.* **60**, 283–294 (2016).
 110. Sellami, M. *et al.* Screening for latent tuberculosis infection prior to biologic therapy in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases (IMID): Interferon-gamma release assay (IGRA) versus tuberculin skin test (TST). *Egyptian Rheumatologist* (2018). doi:10.1016/j.ejr.2018.11.003
 111. Kim, J.-S. *et al.* Comparison of QuantiFERON-TB Gold with tuberculin skin test for detection of latent tuberculosis infection before kidney transplantation. *Transplant. Proc.* **45**, 2899–2902 (2013).
 112. Lee, Y.-M. *et al.* A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of the interferon-gamma releasing assay for predicting active tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *J. Infect.* **69**, 165–173 (2014).
 113. Barcellini, L. *et al.* First independent evaluation of QuantiFERON-TB Plus performance. *Eur. Respir. J.* **47**, 1587–1590 (2016).
 114. Telisinghe, L. *et al.* The sensitivity of the QuantiFERON((R))-TB Gold Plus assay in Zambian adults with active tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **21**, 690–696 (2017).
 115. Yi, L. *et al.* Evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus for Detection of Mycobacterium tuberculosis infection in Japan. *Sci. Rep.* **6**, 30617 (2016).
 116. Ryu, M. R. *et al.* Comparative Evaluation of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold Plus in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Immunocompromised Patients. *J. Clin. Microbiol.* **56**, (2018).
 117. Qiagen. QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) ELISA Package Insert. (2016). Available at: www.QuantiFERON.com.

118. Connell, T. G. *et al.* A Three-Way Comparison of Tuberculin Skin Testing, QuantiFERON-TB Gold and T-SPOT.TB in Children. *PLoS One* **3**, e2624 (2008).
119. Salame, F. M. *et al.* Knowledge about tuberculosis transmission and prevention and perceptions of health service utilization among index cases and contacts in Brazil: Understanding losses in the latent tuberculosis cascade of care. *PLoS One* **12**, e0184061 (2017).
120. DATASUS. Sistema de Informações sobre Mortalidade. Available at: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.
121. Rabahi, M. F., Silva Júnior, J. L. R. da, Ferreira, A. C. G., Tannus-Silva, D. G. S. & Conde, M. B. Tuberculosis treatment. *J. Bras. Pneumol.* **43**, 472–486 (2017).
122. Akolo, C., Adetifa, I., Shepperd, S. & Volmink, J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2010). doi:10.1002/14651858.CD000171.pub3
123. da Silva Escada, R. O. *et al.* Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil - associated factors and causes of death. *BMC Infect. Dis.* **17**, 373 (2017).
124. van den Hoek, J. *et al.* Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol. Int.* **37**, 487–493 (2017).
125. Liao, T.-L. *et al.* Risk for Mycobacterial Disease among Patients with Rheumatoid Arthritis, Taiwan, 2001–2011. *Emerg. Infect. Dis.* **21**, 1387–1395 (2015).
126. Kowada, A. Interferon-gamma release assay for tuberculosis screening of solid-organ transplant recipients is cost-effective. *J. Infect.* **78**, 58–65 (2019).
127. Kim, S.-H. *et al.* A Prospective Longitudinal Study Evaluating the Usefulness of a T-Cell-Based Assay for Latent Tuberculosis Infection in Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.* **11**, 1927–1935 (2011).
128. Munoz, P., Rodriguez, C. & Bouza, E. Mycobacterium tuberculosis Infection in Recipients of Solid Organ Transplants. *Clin. Infect. Dis.* **40**, 581–587 (2005).
129. Silva, J. B. da *et al.* Carga de trabalho de enfermagem em transplante de células-tronco hematopoiéticas: estudo de coorte. *Rev. da Esc. Enferm. da USP* **49**, 93–100 (2015).
130. Machado, C. M. *et al.* Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients: review of the literature and experience of a Brazilian HSCT center. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* **51**, 309–324 (2009).

131. Sesso, R. C., Lopes, A. A., Thomé, F. S., Lugon, J. R. & Martins, C. T. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. *J. Bras. Nefrol.* **39**, (2017).
132. Vikrant, S. *et al.* Prospective randomized control trial of isoniazid chemoprophylaxis during renal replacement therapy. *Transpl. Infect. Dis.* **7**, 99–108 (2005).
133. Reis-Santos, B., Gomes, T., Horta, B. L. & Maciel, E. L. N. The outcome of tuberculosis treatment in subjects with chronic kidney disease in Brazil: a multinomial analysis. *J. Bras. Pneumol.* **39**, 585–594 (2013).
134. Oliveira, F. & do Carmo Emerick, AP Soares, E. Aspectos epidemiológicos das doenças intestinais inflamatórias na macrorregião de saúde leste do Estado de Minas Gerais. *Cien. Saude Colet.* **15(Supl. 1)**, 1031–1037 (2010).
135. Kim, E. S. *et al.* Significant risk and associated factors of active tuberculosis infection in Korean patients with inflammatory bowel disease using anti-TNF agents. *World J. Gastroenterol.* **21**, 3308–3316 (2015).
136. Ministério da Saúde. *Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica.* (2014).
137. Ministério da Saúde. *Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica - Protocolo de enfermagem.* (2011).
138. Kunst, H. & Khan, K. S. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review [Review article].
139. Ferreira, T. F., Matsuoka, P. da F. S., Santos, A. M. Dos & Caldas, A. de J. M. Diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: tuberculin test versus interferon-gamma release. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **48**, 724–730 (2015).
140. Sullivan, S. D. *et al.* Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Heal.* **17**, 5–14 (2014).
141. Secretaria de Vigilância em Saúde-Ministério da Saúde-Brasil. *Boletim Epidemiológico. Aíds no Brasil: epidemia concentrada e estabilizada em populações de maior vulnerabilidade.* (2012).
142. Morrison, J., Pai, M. & Hopewell, P. C. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* **8**, 359–368 (2008).
143. Teixeira, L. *et al.* Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **5**, 321–8 (2001).

144. Valentini, M. B. *et al.* Evaluation of late presentation for HIV treatment in a reference center in Belo Horizonte, Southeastern Brazil, from 2008 to 2010. *Brazilian J. Infect. Dis.* **19**, 253–262 (2015).
145. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. *Registro Brasileiro Transplantes - Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado.* (2018).
146. de Moura, L., Prestes, I. V., Duncan, B. B., Thome, F. S. & Schmidt, M. I. Dialysis for end stage renal disease financed through the Brazilian National Health System, 2000 to 2012. *BMC Nephrol.* **15**, 111 (2014).
147. Brasil. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da Saúde. *2018* **49**,
148. SINAN. TabNet Win32 3.0: TUBERCULOSE - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. (2018). Available at: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tubercbr.def>. (Accessed: 20th November 2018)
149. Conde, M. B. *et al.* III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J. Bras. Pneumol.* **35**, 1018–1048 (2009).
150. Gusmão Filho, F. A. R. de, Marques-Dias, M. J., Marques, H. H. de S. & Ramos, S. R. T. da S. Tuberculose do sistema nervoso central em crianças: 2. Tratamento e evolução. *Arq. Neuropsiquiatr.* **59**, 77–82 (2001).
151. Silva, D. R., Gazzana, M. B. & Dalcin, P. de T. R. Tuberculose grave com necessidade de internação em UTI. *J. Bras. Pneumol.* **38**, 386–394 (2012).
152. Ferreira-da-Cruz, M. F., Wanke, B., Pirmez, C. & Galvão-Castro, B. Aspergillus fumigatus fungus ball in hospitalized patients with chronic pulmonary disease: usefulness of double immunodiffusion test as a screening procedure. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **83**, 357–360 (1988).
153. Denning, D., Pleuvry, A. & Cole, D. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bull. World Health Organ.* **89**, 864–872 (2011).
154. Marchiori, E., Hochhegger, B. & Zanetti, G. Nódulo intracavitário em tuberculose em atividade: diagnóstico diferencial de aspergiloma. *J Bras Pneumol.* **41**, 562–563 (2015):
155. Ruiz Júnior, R. L. *et al.* Tratamento cirúrgico de aspergiloma pulmonar. *J. Bras. Pneumol.* **36**, 779–783 (2010).
156. Dasbach, E. J., Davies, G. M. & Teutsch, S. M. Burden of Aspergillosis-Related

- Hospitalizations in the United States. *Clin. Infect. Dis.* **31**, 1524–1528 (2000).
157. Da Cruz, R. et al. *Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo Epidemiological Profile of Multidrug-Resistant Tuberculosis cases in Espírito Santo. Rev Bras Epidemiol* **10**, (2007).
158. Marsico, G. A. *Tratamento cirúrgico da tuberculose pulmonar multirresistente. Surgical treatment of multidrug resistant pulmonary tuberculosis. Pulmão RJ* **18**, (2009).

ANEXO I. Estratégias de busca

Tabela A 1. Estratégia de Pesquisa na MEDLINE

1	População	"Latent Tuberculosis"[Mesh] OR "latent tuberculosis infection"[TIAB] OR "LTBI"[TIAB]	840
2	Intervenção	"Interferon-gamma Release Tests"[Mesh] OR "interferon-gamma release tests"[TIAB] OR "interferon-gamma release assays"[TIAB] OR "IGRA"[TIAB] OR "T-SPOT"[TIAB] OR "QuantIFERON"[TIAB] OR "QFT"[TIAB]	166
3	Comparador	((("Tuberculin Test"[Mesh] OR "tuberculin test"[TIAB] OR TST[TIAB] OR "Mantoux test"[TIAB] OR "Mantoux skin test"[TIAB] OR PPD[TIAB]))	5.505
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]))	797.650
9		#1 AND #2 AND #3 AND #4	00

Tabela A 2. Estratégia de pesquisa no LILACS

#1	População	tw:((mh:("Tuberculose Latente")) OR (mh:("Latent Tuberculosis")) OR (tw:("Infecção Tuberculosa Latente")) OR (tw:("ILTBI")))	
#2	Intervenção	tw:((tw:("ensaio de liberação de interferon-gama")) OR (tw:("teste de liberação de interferon-gama")) OR (tw:("igra")) OR (tw:("t-spot")) OR (tw:("quantiferon")) OR (tw:("qft")))	
#3	Comparador	(mh:("teste tuberculínico")) OR (tw:("Prova Tuberculínica")) OR (tw:("ppd")) OR (tw:("mantoux"))	
		#1 AND #2 AND #3	63

Tabela A 3. Estratégia de pesquisa no Scopus

#1	TITLE-ABS-KEY("latent tuberculosis infection" OR "latent tuberculosis" OR "LTBI")	5.879
#2	TITLE-ABS-KEY("Interferon-gamma Release Tests" OR "interferon-gamma release-assays" OR "IGRA" OR "T-SPOT" OR "QuantIFERON" OR "QFT")	7.080
#3	TITLE-ABS-KEY("Tuberculin Test" OR "tuberculin test" OR TST OR "Mantoux test" OR "Mantoux skin test" OR PPD)	39.836
	# 1 AND #2 AND #3	1.518
#4	DOCTYPE(le OR ed)	3.239,581

#5	(TITLE-ABS-KEY(animals AND NOT (animals AND NOT humans)))	2,318,911
#6	INDEX(Medline)	24,587,778
	(#1 and #2 and #3) and not #4 and not #5 and not #6	323
	((TITLE-ABS-KEY ("latent tuberculosis infection" OR "latent tuberculosis" OR "LTBI")) AND (TITLE-ABS-KEY ("Interferon-gamma Release Tests" OR "interferon-gamma release assays" OR "IGRA" OR "T-SPOT" OR "QuantiFERON" OR "QFT")) AND (TITLE-ABS-KEY ("Tuberculin Test" OR "tuberculin test" OR tst OR "Mantoux test" OR "Mantoux skin test" OR PPD)) AND NOT (DOCTYPE (le OR ed)) AND NOT ((TITLE-ABS-KEY (animals AND NOT (animals AND NOT humans)))) AND NOT (INDEX (medline))	

ANEXO II. Bula do teste IGRA

Bula do teste IGRA.

Bula do QuantiFERON®-TB Gold (QFT®)

ELISA



2 x 96 (ref.º 0594-0201)



20 x 96 (ref.º 0594-0501)

As respostas de medição de teste de sangue total IFN- γ para os antígenos péptidos ESAT-6, CFP-10, e TB7.7(p4)

IVD

Para utilização em diagnóstico *in vitro*

CE

REF

0594-0201, 0594-0501



Cellestis, QIAGEN Company

Level 2, Office Tower 2, Chadstone Centre

1341 Dandenong Road, Chadstone, Victoria, 3148 Austrália

Telefone: (Austrália) +613-9840-9800

EC REP

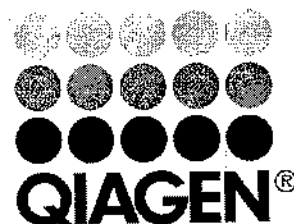
QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1

40724 Hilden, ALEMANHA

1075115PT Rev. 01



www.QuantiFERON.com



www.QuantiFERON.com

Índice

1. Utilização prevista	4
2. Resumo e explicação do teste	4
Princípios do ensaio	5
Tempo necessário para execução do ensaio	5
3. Componentes e armazenamento	6
Materiais necessários mas não fornecidos	7
Armazenamento e manuseamento	8
4. Advertências e precauções	9
Para utilização em diagnóstico <i>in vitro</i>	9
Advertências	9
Precauções	10
5. Colheita e manuseamento de amostras	11
6. Indicações de utilização	13
Etapa 1 — Incubação do sangue e colheita do plasma	13
Etapa 2 — ELISA IFN- γ humano	14
7. Cálculos e interpretação de testes	18
Geração de curva padrão	18
Controlo de qualidade do teste	18
8. Limitações	21
9. Características de desempenho	21
Estudos clínicos	21
10. Informações técnicas	24
Resultados indeterminados	24
Amostras de plasma coaguladas	24
Guia de resolução de problemas	25
11. Bibliografia	27
12. Assistência técnica	29
13. Procedimento abreviado do teste	30
Etapa 1 — incubação do sangue	30
Etapa 2 — ELISA IFN- γ	30
Alterações significativas	32

1. Utilização prevista

O QuantiFERON-TB Gold (QFT®) é um teste de diagnóstico *in vitro* que usa um cocktail de péptidos que simula as proteínas ESAT-6, CFP-10 e TB7.7(p4) para estimular células em sangue total heparinizado. A detecção do interferão- γ (IFN- γ) por ensaio imunoenzimático (ELISA) é utilizada para identificar respostas *in vitro* aos antígenos péptidos associados com a infecção por *Mycobacterium tuberculosis*.

QFT é um teste indirecto 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.

2. Resumo e explicação do teste

A tuberculose é uma doença infecciosa causada por infecção por organismos do complexo *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*), que tipicamente se espalha para novos hospedeiros através de núcleo de gotículas transportado por via aérea a partir de pacientes com tuberculose respiratória. Um indivíduo recém-infectado pode ficar doente com tuberculose em poucas semanas ou meses, mas a maioria dos indivíduos infectados permanece bem. A infecção tuberculosa latente (LTBI), uma doença não infecciosa assintomática, persiste em alguns, que poderão desenvolver tuberculose meses ou anos mais tarde. O principal objectivo de diagnosticar LTBI é o de considerar tratamento médico para prevenir a tuberculose. Até há pouco tempo, o teste cutâneo de tuberculina (TST) era o único método disponível para diagnosticar a LTBI. A sensibilidade cutânea à tuberculina desenvolve-se entre 2 a 10 semanas após a infecção. Contudo, alguns indivíduos infectados, incluindo aqueles com uma série de patologias que prejudiquem as funções imunitárias, mas também outros que não as tenham, não respondem à tuberculina. Por outro lado, alguns indivíduos com baixa probabilidade de estarem infectados com *M. tuberculosis* apresentam sensibilidade à tuberculina e denotam TST positivo após a vacinação com o bacilo Calmette-Guérin (BCG), infecção com outra micobactéria que não do complexo *M. tuberculosis*, ou por outros factores indeterminados.

Deve distinguir-se a LTBI da tuberculose, uma doença de notificação obrigatória que normalmente envolve os pulmões e o tracto respiratório inferior, embora outros órgãos também possam ser afectados. A tuberculose é diagnosticada através de achados de historial clínico, físicos, radiológicos, histológicos e micobacterianos.

O QFT é um teste de respostas imunitárias mediadas por células (CMI) a antígenos péptidos que simulam proteínas micobacterianas. Estas proteínas, ESAT-6, CFP-10, e TB7.7(p4), estão ausentes em todas as estirpes de BCG e na maioria das micobactérias não tuberculosas, com a excepção de *M. kansasii*, *M. szulgai*, e *M. marinum*.⁽¹⁾ Normalmente, os indivíduos infectados com organismos do complexo *M. tuberculosis* possuem linfócitos no sangue que reconhecem estes e outros antígenos micobacterianos. Este processo de reconhecimento envolve a produção e secreção da citocina IFN- γ . A detecção e subsequente quantificação de IFN- γ forma a base deste teste.

Os antígenos utilizados no QFT são um cocktail de péptidos que simula as proteínas ESAT-6, CFP-10, e TB7.7(p4). Vários estudos demonstram que estes antígenos péptidos estimulam a resposta de IFN- γ nas células-T de indivíduos infectados com *M. tuberculosis*, mas, normalmente não em pessoas não infectadas ou vacinadas com BCG, sem a doença ou risco de LTBI.⁽¹⁻³²⁾ Porém, os tratamentos médicos ou as doenças que prejudicam as funções imunitárias podem potencialmente reduzir as respostas de IFN- γ . Os pacientes com certas infecções micobacterianas poderão também responder a ESAT-6, CFP-10, e TB7.7(p4), uma vez que os genes que codificam essas proteínas

estão presentes em *M. kansasii*, *M. szulgai*, e *M. marinum*.(1, 23) O teste QFT é um teste de LTBI e uma ajuda útil para diagnosticar uma infecção do complexo *M. tuberculosis* em pacientes doentes. Um resultado positivo suporta o diagnóstico de tuberculose, mas infecções por outra micobactéria (por ex., *M. kansasii*) podem também levar a resultados positivos. São necessárias outras avaliações clínicas ou de diagnóstico para confirmar ou excluir a tuberculose.

Princípios do ensaio

O sistema QFT utiliza tubos de colheita sanguínea especializados, que são usados para colher sangue total. A incubação do sangue ocorre em tubos durante 16 a 24 horas, após as quais o plasma é colhido e testado para presença de IFN- γ produzido em resposta aos antígenos péptidos.

O teste QFT é desempenhado em duas etapas. Em primeiro lugar, o sangue é colhido para cada um dos tubos de colheita sanguínea QFT, que incluem um tubo de Nil, um tubo de antígeno de TB e um tubo de mitógeno.

O tubo de mitógeno pode ser utilizado com o teste QFT como um controlo positivo. Isso poderá ser especialmente necessário caso existam dúvidas quanto ao estado imunitário do indivíduo. O tubo de mitógeno poderá também servir de controlo para um manuseamento e incubação correctos do sangue.

Os tubos devem, logo que possível, ser incubados a 37 °C após, no máximo, 16 horas depois da colheita. Após um período de incubação de 16 a 24 horas, os tubos são centrifugados, o plasma é removido e a quantidade de IFN- γ (IU/ml) é medida pelo ELISA.

O teste é considerado positivo com uma resposta de IFN- γ ao tubo de antígeno de TB que esteja significativamente acima do valor de Nil IFN- γ IU/ml. Se utilizada, a amostra de plasma do tubo de mitógeno serve como um controlo positivo de IFN- γ para cada amostra testada. Uma resposta baixa ao mitógeno (<0,5 IU/ml) indica um resultado indeterminado quando uma amostra sanguínea também tiver uma resposta negativa aos antígenos de TB. Este padrão pode ocorrer com linfócitos insuficientes, actividade reduzida dos linfócitos devido a manuseamento inadequado da amostra, enchimento/mistura incorrecta do tubo de mitógeno ou incapacidade de os linfócitos do paciente gerarem IFN- γ . A amostra de Nil ajusta-se aos efeitos de fundo dos anticorpos heterófilos ou do IFN- γ não específico em amostras sanguíneas. O nível de IFN- γ do tubo de Nil é subtraído ao nível de IFN- γ do tubo de antígeno de TB e do de mitógeno (se utilizados).

Tempo necessário para execução do ensaio

O tempo necessário para executar o ensaio QFT é estimado em baixo, o tempo de teste de várias amostras quando em lote é também indicado:

Incubação a 37 °C de tubos de sangue: 16 a 24 horas

ELISA:

Aprox. 3 horas para uma placa ELISA

(28 a 44 indivíduos)

<1 hora de trabalho

Adicione 10 a 15 minutos para cada placa extra

3. Componentes e armazenamento

Blood Collection Tubes* (Tubos de colheita sanguínea)	300 tubos	200 tubos	100 tubos
Ref.ª	T0590-0301	0590-0201	T0593-0201
Número de preparações	100	100	100
QuantiFERON Nil Tube (tubo de Nil) (tampa cinzenta, anel branco)	100 tubos	100 tubos	
QuantiFERON TB Antigen Tube (tubo de antígeno de TB) (tampa vermelha, anel branco)	100 tubos	100 tubos	
QuantiFERON Mitogen Tube (tubo de mitógeno) (tampa púrpura, anel branco)	100 tubos		100 tubos
Bula dos tubos de colheita sanguínea QFT	1	1	1
High Altitude (HA) Blood Collection Tubes (tubos de colheita sanguínea de altitude elevada) (para utilização entre 1020 e 1875 metros)*	300 tubos	100 tubos	100 tubos
Ref.ª	T0590-0505	0590-0501	T0593-0501
QuantiFERON HA Nil Tube (tubo de Nil) (tampa cinzenta, anel amarelo)	100 tubos	100 tubos	
QuantiFERON HA TB Antigen Tube (tubo de antígeno de TB) (tampa vermelha, anel amarelo)	100 tubos	100 tubos	
QuantiFERON HA Mitogen Tube (tubo de mitógeno) (tampa púrpura, anel amarelo)	100 tubos		100 tubos
Bula dos tubos de colheita sanguínea QFT	1	1	1

* Não estão disponíveis todas as configurações de produto em todos os países. Consulte o atendimento ao cliente da QIAGEN (detalhes em www.qiagen.com) para mais informações acerca das configurações disponíveis para encomenda.

Componentes do ELISA Ref. ^a	Kit ELISA de 2 placas	Pacote de referência de laboratório
	0594-0201	0594-0501
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	20 conjuntos de tiras de microplaca de 12 x 8 poços
Human IFN- γ Standard, lyophilized (Padrão IFN- γ humano liofilizado) (contém IFN- γ humano recombinante, caseína bovina, Timerosal com 0,01% peso/volume)	1 x frasco (8 IU/ml quando reconstituído)	10 x frasco (8 IU/ml quando reconstituído)
Green Diluent (Dilúente Verde) (contém caseína bovina, soro normal de rato, Timerosal com 0,01% peso/volume)	1 x 30 ml	10 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)	10 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	10 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	10 x 30 ml
Enzyme Stopping Solution (Solução de paragem de enzimas) (contém 0,5 M de H ₂ SO ₄) [†]	1 x 15 ml	10 x 15 ml
Bula do QFT ELISA	1	1

[†] Contém ácido sulfúrico. Consulte a página 10 para precauções.

Materiais necessários mas não fornecidos

- Incubadora de 37 °C. CO₂ não necessário
- Pipetas de volume calibrado variável para fornecimento de 10 μ l a 1000 μ l com pontas descartáveis
- Pipetas calibradas multicanal com capacidade para fornecer entre 50 μ l e 100 μ l com pontas descartáveis
- Agitador de microplacas
- Água desionizada ou destilada, 2 litros
- Lavadora de microplacas (recomendada lavadora automática)
- Leitor de microplacas equipado com filtro de 450 nm e filtro de referência de 620 a 650 nm

Armazenamento e manuseamento

Tubos de colheita sanguínea

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

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 directa.

Reagentes reconstituídos e não utilizados

Para instruções sobre como reconstituir os reagentes, consulte a Secção 6 (página 14)

- ☐ 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.

4. Advertências e precauções

Para utilização em diagnóstico in vitro

Advertências

- Um resultado QFT negativo não exclui a possibilidade de infecção por *M. tuberculosis* ou de tuberculose: os falsos negativos podem ocorrer devido ao estágio da infecção (por ex., amostra obtida antes do desenvolvimento da resposta imunitária celular), comorbidade com doenças que afectam as funções imunitárias, manuseamento incorrecto dos tubos de colheita sanguínea após a punção venosa, execução incorrecta do ensaio, ou outras variáveis imunológicas.
- Um resultado QFT negativo não deve ser a base única ou definitiva para determinar a infecção por *M. tuberculosis*. A execução incorrecta do ensaio pode causar falsos positivos.
- Um resultado QFT positivo deve ser seguido por uma avaliação médica e diagnóstica mais aprofundada de tuberculose activa (por ex., esfregaço e cultura de Ácido-álcool resistência [AFB], radiografia ao peito).
- Embora as proteínas ESAT-6, CFP-10, e TB7.7(p4) estejam ausentes de todas as estirpes de BCG e da maioria das micobactérias não tuberculosas conhecidas, é possível que ocorra um resultado positivo devido à infecção por *M. kansasii*, *M. szulgai*, ou *M. marinum*. Se se suspeitar das referidas infecções, dever-se-ão investigar métodos alternativos.

Precauções

Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*.

Quando trabalhar com substâncias químicas, use sempre uma bata de laboratório adequada, luvas descartáveis e óculos de protecção. Para mais informações, consulte as fichas de dados de segurança (MSDS) apropriadas. Estas estão disponíveis online no formato compacto e prático PDF em www.qiagen.com/safety, onde pode procurar, visualizar e imprimir as MSDS de cada kit QIAGEN e componente do kit.



ATENÇÃO: Manuseie o sangue humano como sendo potencialmente infeccioso.

Respeite as directrizes relevantes relativas ao manuseamento de sangue.

As seguintes frases de riscos e de segurança aplicam-se a componentes do QuantiFERON-TB Gold ELISA.

Solução de paragem de enzimas QuantiFERON



Xi

Contém ácido sulfúrico: Irritante. Frases de risco e de segurança: * R36/38, S26-36/37/39

- O **Diluyente Verde** contém soro normal e caseína de rato, que podem desencadear reacções alérgicas; evitar o contacto com a pele.

Para emergências médicas

Derrame, fuga, exposição ou acidente

Contacte a CHEMTREC a qualquer hora

Nos EUA e no Canadá: 1-800-424-9300

Fora dos EUA e do Canadá: +1-703-527-3887 (aceites chamadas a cobrar no destino)

Informações adicionais

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

- Divergências em relação à *bula do QuantiFERON-TB Gold (QFT) ELISA* podem 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 fuga antes da utilização.
- Não misture nem utilize as tiras de microplaca, o IFN- γ humano padrão, o Diluyente Verde, ou o Concentrado 100X de Conjugado de diferentes lotes de kits QFT. 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.

* R36/38: Irritante para os olhos e pele; S26: Em caso de contacto com os olhos, lavar imediata e abundantemente com água e consultar um especialista; S36/37/39: Usar vestuário de protecção e equipamento protector para os olhos/face adequados.

- ☐ Não utilize os tubos de colheita sanguínea nem o kit ELISA após a data de validade.
- ☐ Certifique-se de que o equipamento laboratorial, tal como as lavadoras e os leitores de placas, se encontra calibrado/homologado para utilização.

5. Colheita e manuseamento de amostras

○ QFT utiliza os seguintes tubos de colheita:

1. Tubos de Nil QuantiFERON (tampa cinzenta com anel branco; utilizar entre o nível do mar e os 810 m de altitude)
2. Tubos antigénio de TB QuantiFERON (tampa vermelha com anel branco; utilizar entre o nível do mar e os 810 m de altitude)
3. Tubos de mitógeno QuantiFERON (tampa púrpura com anel branco; utilizar entre o nível do mar e os 810 m de altitude)

Tubos de altitude elevada (HA):

4. Tubos de Nil QuantiFERON HA (tampa cinzenta com anel amarelo; utilizar entre os 1020 e os 1875 m de altitude)
5. Tubos de antigénio de TB QuantiFERON HA (tampa vermelha com anel amarelo; utilizar entre os 1020 e os 1875 m de altitude)
6. Tubos de mitógeno QuantiFERON HA (tampa púrpura com anel amarelo; utilizar entre os 1020 e os 1875 m de altitude)

Os antigénios foram desidratados e afixados à parede interna dos tubos de colheita sanguínea, de modo que é essencial que o conteúdo dos tubos seja bem misturado com o sangue. Os tubos devem, logo que possível, ser transferidos para uma incubadora a 37 °C após, no máximo, 16 horas depois da colheita

Para obter resultados ideais, devem ser respeitados os seguintes procedimentos:

1. **Colha 1 ml de sangue por indivíduo através de punção venosa directamente para dentro de cada um dos tubos de colheita sanguínea QFT. Este procedimento deve ser desempenhado por um flebotomista qualificado.**
 - Os tubos de colheita sanguínea QFT padrão devem ser utilizados até uma altitude de 810 m. Os tubos de colheita sanguínea QFT de altitude elevada (HA) devem ser utilizados em altitudes entre os 1020 e os 1875 m.
 - Se utilizar os tubos de colheita sanguínea QFT fora destes intervalos de altitude, ou se ocorrer um baixo volume de colheita sanguínea, é possível colher sangue utilizando uma seringa, transferindo imediatamente 1 ml para cada um dos três tubos. Por razões de segurança, recomenda-se executar este procedimento removendo a agulha da seringa, assegurando os procedimentos de segurança adequados, removendo as tampas dos 3 tubos QFT e adicionando 1 ml de sangue a cada um (até à marca preta na parte lateral do rótulo do tubo). Volte a colocar as tampas em segurança e misture conforme descrito em baixo.

- Uma vez que os tubos de 1 ml colhem sangue relativamente devagar, mantenha o tubo na agulha durante 2 a 3 segundos após o tubo aparentar estar cheio, para garantir que é colhido o volume correcto.

A marca negra na parte lateral do tubo indica o volume de 1 ml. Os tubos de colheita sanguínea QFT estão homologados para volumes entre 0,8 e 1,2 ml. Se o nível de sangue em qualquer tubo estiver próximo da linha indicativa, recomendamos que colha uma nova amostra de sangue.

- Se for utilizada uma agulha escalpe para colher sangue, deve ser utilizado um tubo de "purga" para garantir que a tubagem é enchida com sangue antes da utilização dos tubos QFT.
- Em alternativa, o sangue pode ser colhido num único tubo genérico para colheita de sangue contendo heparina de lítio como anticoagulante e, em seguida, transferido para os tubos QFT. **Utilize apenas a heparina de lítio** como anticoagulante sanguíneo, uma vez que os outros anticoagulantes interferem com o ensaio. Encha um tubo de colheita sanguínea (volume mínimo de 5 ml) e misture suavemente invertendo o tubo várias vezes para dissolver a heparina. O sangue deve ser conservado à temperatura ambiente ($22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$) antes de ser transferido para os tubos QFT para incubação, que **tem de ser** iniciada no máximo 16 horas após a colheita do sangue.

2. Agite os tubos dez (10) vezes imediatamente após os encher de forma a garantir que toda a superfície interna do tubo fica revestida de sangue, para dissolver os antigénios da parede do tubo.

- Os tubos devem encontrar-se a uma temperatura entre 17 e 25 °C aquando do enchimento.
- Uma agitação demasiado energética poderá causar ruptura do gel e levar a resultados anómalos.
- Se o sangue tiver sido colhido num tubo de heparina, as amostras devem ser bem misturadas antes de transferir para os tubos QFT. Certifique-se de que o tubo é bem misturado invertendo-o suavemente **imediatamente antes da transferência**. Transfira alíquotas de 1,0 ml (uma por tubo QFT) para o tubo de Nil, de antigénio de TB e de mitógeno adequado. Recomenda-se a execução em condições assépticas, **assegurando os procedimentos de segurança adequados**, removendo as tampas dos três tubos QFT e adicionando 1 ml de sangue a cada um (até à marca preta na parte lateral do rótulo do tubo). Volte a colocar as tampas dos tubos em segurança e misture conforme descrito em cima.

3. Rotule os tubos adequadamente.

- Certifique-se de que cada um dos tubos (Nil, Antigénio de TB, Mitógeno) é identificável pelo rótulo ou por outro meio após remoção da tampa.

4. Após o enchimento, a agitação e a rotulagem, os tubos devem, logo que possível, ser transferidos para uma incubadora a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ após, no máximo, 16 horas depois da colheita. Antes da incubação, conserve os tubos à temperatura ambiente ($22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$). Não refrigerar ou congelar as amostras sanguíneas.

6. Indicações de utilização

Etapa 1 — Incubação do sangue e colheita do plasma

Materiais fornecidos

- Tubos de colheita sanguínea QFT (consulte a Secção 3).

Materiais necessários (mas não fornecidos)

- Consulte a Secção 3.

Procedimento

1. Se o sangue não for incubado imediatamente após a colheita, é necessário efectuar uma nova mistura dos tubos, invertendo-os 10 vezes, antes da incubação.
2. Incubar os tubos na VERTICAL a $37\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ durante 16 a 24 horas. A incubadora não necessita de CO_2 nem de humedificação.
3. Após a incubação a 37 °C , os tubos de colheita sanguínea poderão ser mantidos entre 4 °C e 27 °C durante até 3 dias antes da centrifugação.
4. Após a incubação dos tubos a 37 °C , a colheita é facilitada centrifugando os tubos durante 15 minutos entre 2000 a 3000 RCF (g). O tampão de gel separará as células do plasma. Caso isso não ocorra, dever-se-á centrifugar novamente os tubos a uma velocidade superior.
 - É possível colher o plasma sem centrifugação, mas são necessários cuidados adicionais para remover o plasma sem perturbar as células.
5. As amostras de plasma apenas devem ser colhidas utilizando uma pipeta.
 - Após a centrifugação, evite pipetar ou misturar o plasma de modo algum antes da colheita. Tomar cuidado, em todos os momentos, para não perturbar o material na superfície do gel.
 - As amostras de sangue podem ser carregadas directamente dos tubos de colheita sanguínea centrifugados para dentro da placa QFT ELISA, inclusive quando forem utilizadas as estações de trabalho automatizadas ELISA.
 - As amostras de plasma podem ser armazenadas durante 28 dias a uma temperatura entre $2\text{ e }8\text{ °C}$ ou, se colhidas, inferior a -20 °C para períodos mais prolongados.
 - Para obter amostras de teste adequadas, colha, no mínimo 150 μl de plasma.

Etapa 2 — ELISA IFN- γ humano

Materiais fornecidos

- Kit QFT ELISA (consulte a Secção 3).

Materiais necessários mas não fornecidos

- Consulte a Secção 3.

Procedimento

1. Todas as amostras de plasma e reagentes, excepto o Concentrado 100X de Conjugado, têm de ser colocados à temperatura ambiente ($22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$) antes de utilizados. Aguarde, no mínimo, 60 minutos para alcançar o equilíbrio térmico.
2. Remova da estrutura as tiras que não sejam necessárias, sele a bolsa de folha de alumínio e volte a colocar no frigorífico para armazenar até ser necessária.

Deixe pelo menos 1 tira para os padrões QFT e tiras suficientes para o número de indivíduos a ser testados (consulte as Figuras 2A e 2B para os formatos de 3 e de 2 tubos, respectivamente). Após a utilização, conserve a estrutura e a tampa para utilizar com as tiras restantes.

3. Reconstitua o padrão liofilizado do kit com o volume de água desionizada ou destilada indicado no rótulo do frasco de padrão. Misture suavemente para minimizar a espuma e para garantir a solubilização completa. A reconstituição do padrão com o volume declarado produzirá uma solução com uma concentração de 8,0 IU/ml.

Nota: O volume de reconstituição do padrão do kit será diferente de lote para lote.

Utilize o padrão reconstituído do kit para produzir uma série de diluição 1 em 4 de IFN- γ em Diluente Verde (GD) (consulte a Figura 1). P1 (Padrão 1) contém 4 IU/ml, P2 (Padrão 2) contém 1 IU/ml, P3 (Padrão 3) contém 0,25 IU/ml, e P4 (Padrão 4) contém 0 IU/ml (apenas GD). Os padrões devem ser testados, pelo menos, em duplicado.

Procedimento recomendado para padrões em duplicado	Procedimento recomendado para padrões em triplicado
a. Rotule os 4 tubos "P1", "P2", "P3", "P4".	a. Rotule os 4 tubos "P1", "P2", "P3", "P4".
b. Adicionar 150 μl de GD a P1, P2, P3, P4.	b. Adicionar 150 μl de GD a P1.
c. Adicionar 150 μl do padrão do kit a P1 e misturar bem.	c. Adicionar 210 μl de GD a P2, P3, P4.
d. Transferir 50 μl de P1 para P2 e misturar bem.	d. Adicionar 150 μl do padrão do kit a P1 e misturar bem.
e. Transferir 50 μl de P2 para P3 e misturar bem.	e. Transferir 70 μl de P1 para P2 e misturar bem.
f. Apenas GD serve como padrão zero (P4).	f. Transferir 70 μl de P2 para P3 e misturar bem.
	g. Apenas GD serve como padrão zero (P4).

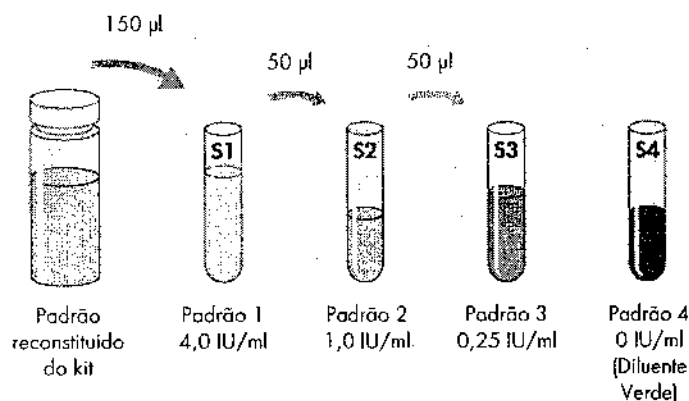


Figura 1. Preparação de curva padrão. Prepare novas diluições do padrão do kit para cada sessão do ELISA.

4. Reconstitua o Concentrado 100X de Conjugado liofilizado com 0,3 ml de água desionizada ou destilada. Misture suavemente para minimizar a espuma e para garantir a solubilização completa do conjugado.

O conjugado funcional é preparado diluindo a quantidade necessária de Concentrado 100X de Conjugado reconstituído em Diluente Verde, conforme estabelecido na Tabela 1 – Preparação de conjugado.

Tabela 1. Preparação de conjugado

Número de tiras	Volume de Concentrado de conjugado 100X	Volume de Diluente Verde
2	10 µl	1,0 ml
3	15 µl	1,5 ml
4	20 µl	2,0 ml
5	25 µl	2,5 ml
6	30 µl	3,0 ml
7	35 µl	3,5 ml
8	40 µl	4,0 ml
9	45 µl	4,5 ml
10	50 µl	5,0 ml
11	55 µl	5,5 ml
12	60 µl	6,0 ml

- Misture bem mas suavemente para evitar fazer espuma.
- Volte a colocar qualquer Concentrado 100X de Conjugado não utilizado entre 2 e 8 °C imediatamente após a utilização.
- Utilize apenas Diluente Verde.

5. Relativamente às amostras de plasma colhidas dos tubos de colheita sanguínea e subsequentemente congeladas ou armazenadas durante mais de 24 horas antes do ensaio, misture-as bem antes de adicionar ao poço ELISA.

- Se pretender adicionar as amostras de plasma directamente a partir dos tubos QFT centrifugados, deve evitar misturar, de modo algum, o plasma.

6. Adicione 50 µl de conjugado funcional recém-preparado aos poços ELISA necessários utilizando uma pipeta multicanal.

7. Adicione 50 µl de amostra de plasma para teste aos poços adequados utilizando uma pipeta multicanal (consulte o esquema recomendado da placa na página 16, Figuras 2A e 2B). Por fim, adicione 50 µl a cada um dos Padrões 1 a 4.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1N	1A	1M	P1	P1	P1	13N	13A	13M	21N	21A	21M
B	2N	2A	2M	P2	P2	P2	14N	14A	14M	22N	22A	22M
C	3N	3A	3M	P3	P3	P3	15N	15A	15M	23N	23A	23M
D	4N	4A	4M	P4	P4	P4	16N	16A	16M	24N	24A	24M
E	5N	5A	5M	9N	9A	9M	17N	17A	17M	25N	25A	25M
F	6N	6A	6M	10N	10A	10M	18N	18A	18M	26N	26A	26M
G	7N	7A	7M	11N	11A	11M	19N	19A	19M	27N	27A	27M
H	8N	8A	8M	12N	12A	12M	20N	20A	20M	28N	28A	28M

Figura 2A. Esquema recomendado das amostras dos tubos de Nil, antigénio de TB, e mitógeno (28 testes por placa).

- P1 (Padrão 1), P2 (Padrão 2), P3 (Padrão 3), P4 (Padrão 4)
- 1N (Amostra 1. plasma de Nil), 1A (Amostra 1. plasma de antigénio de TB), 1M (Amostra 1. plasma de mitógeno)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1N	5N	9N	13N	17N	P1	P1	25N	29N	33N	37N	41N
B	1A	5A	9A	13A	17A	P2	P2	25A	29A	33A	37A	41A
C	2N	6N	10N	14N	18N	P3	P3	26N	30N	34N	38N	42N
D	2A	6A	10A	14A	18A	P4	P4	26A	30A	34A	38A	42A
E	3N	7N	11N	15N	19N	21N	23N	27N	31N	35N	39N	43N
F	3A	7A	11A	15A	19A	21A	23A	27A	31A	35A	39A	43A
G	4N	8N	12N	16N	20N	22N	24N	28N	32N	36N	40N	44N
H	4A	8A	12A	16A	20A	22A	24A	28A	32A	36A	40A	44A

Figura 2B. Esquema recomendado das amostras dos tubos de Nil e de antigénio de TB (44 testes por placa).

- P1 (Padrão 1), P2 (Padrão 2), P3 (Padrão 3), P4 (Padrão 4)
- 1N (Amostra 1. plasma de Nil), 1A (Amostra 1. plasma de antigénio de TB)

8. **Misture bem o conjugado e as amostras/padrões de plasma utilizando um agitador de microplacas, durante 1 minuto.**
9. **Cubra cada placa com uma tampa e incube à temperatura ambiente ($22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 120 ± 5 minutos.**
 - Durante a incubação, as placas não devem estar expostas a luz solar directa.
10. **Durante a incubação, dilua uma parte de Concentrado 20X de tampão de lavagem com 19 partes de água desionizada ou destilada, e misture bem. É fornecido Concentrado 20X de tampão de lavagem suficiente para preparar 2 litros de tampão de lavagem funcional.**

Poços de lavagem com **400 μl** de tampão de lavagem funcional para pelo menos 6 ciclos. Recomenda-se uma lavadora de placas automática.

 - Uma lavagem exaustiva é muito importante para o desempenho do ensaio. Certifique-se de que cada um dos poços está **completamente cheio** com tampão de lavagem até ao topo do poço em cada um dos ciclos de lavagem. Recomenda-se um período de imersão de 5 segundos entre cada ciclo.
 - Deve ser adicionado desinfectante normal de laboratório ao reservatório efluente, e devem ser seguidos os procedimentos estabelecidos para a descontaminação de material potencialmente infeccioso.
11. **Bata nas placas, viradas para baixo sobre uma toalha absorvente e sem fiapos, para remover o tampão de lavagem residual. Adicione 100 μl de solução de substrato de enzimas e misture bem, utilizando um agitador de microplacas.**
12. **Cubra cada placa com uma tampa e incube à temperatura ambiente ($22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 30 minutos.**
 - Durante a incubação, as placas não devem estar expostas a luz solar directa.
13. **Após os 30 minutos de incubação, adicione 50 μl de solução de paragem de enzimas a cada um dos poços e misture.**
 - A solução de paragem de enzimas deve ser adicionada aos poços na mesma ordem e, aproximadamente, à mesma velocidade que o substrato no passo 11.
14. **Meça a absorvância (OD) de cada poço até no máximo 5 minutos após a paragem da reacção utilizando um leitor de microplacas equipado com um filtro de 450 nm e um filtro de referência de 620 a 650 nm. Os valores de OD são utilizados para calcular os resultados.**

7. Cálculos e interpretação de testes

O software de análise QFT é utilizado para analisar dados não processados e para calcular resultados. Está disponível em www.QuantiFERON.com. Certifique-se de que é utilizada a versão mais recente do software.

O software executa uma avaliação de controlo de qualidade do ensaio, gera uma curva padrão, e fornece um resultado de teste para cada indivíduo, conforme detalhado na secção Interpretação de resultados.

Como alternativa à utilização do software de análise QFT, é possível determinar os resultados segundo o seguinte método.

Geração de curva padrão

(se o software de análise QFT não for utilizado)

Determine os valores médios de OD das réplicas de padrão de kit de cada placa.

Construa uma curva padrão de \log_{10} - \log_{10} traçando o \log_{10} da OD média (eixo-y) de encontro ao \log_{10} da concentração de IFN- γ dos padrões em IU/ml (eixo-x), omitindo destes cálculos o padrão zero. Calcule a linha de melhor adequação da curva padrão através de análise de regressão.

Utilize a curva padrão para determinar a concentração de IFN- γ (IU/ml) de cada uma das amostras de plasma do teste, utilizando o valor de OD de cada amostra.

Estes cálculos podem ser efectuados utilizando pacotes de software disponibilizados com os leitores de microplacas, e com software padrão de folha de cálculo ou estatístico (tal como o Microsoft® Excel®). Recomendamos que se utilize estes pacotes para calcular a análise de regressão, o coeficiente de variação (%CV) dos padrões e o coeficiente de correlação (r) da curva padrão.

Controlo de qualidade do teste

A exactidão dos resultados de teste está dependente da geração de uma curva padrão precisa. Por conseguinte, os resultados derivados dos padrões têm de ser examinados antes que os resultados da amostra de teste possam ser interpretados.

Para que o ELISA seja válido:

- O valor de OD médio do Padrão 1 tem de ser $\geq 0,600$.
- A %CV dos valores de OD replicados do Padrão 1 e do Padrão 2 tem de ser $\leq 15\%$.
- Os valores de OD replicados do Padrão 3 e do Padrão 4 não podem variar mais do que 0,040 valores de absorvância desde a média.
- O coeficiente de correlação (r) calculado a partir dos valores médios de absorvância dos padrões tem de ser $\geq 0,98$.

O software de análise QFT calcula e relata estes parâmetros de controlo de qualidade.

Se os critérios acima não forem satisfeitos, a execução é inválida e tem de ser repetida.

O valor de OD médio do Padrão Zero (Diluyente Verde) deve ser $\leq 0,150$. Se o valor de OD médio for $> 0,150$, o procedimento de lavagem da placa deverá ser investigado.

Interpretação de resultados

Os resultados de QFT são interpretados utilizando os seguintes critérios:

Nota: Diagnosticar ou excluir a tuberculose, e avaliar a probabilidade de LTBI, requer uma combinação de achados epidemiológicos, de historial clínico, médicos e de diagnóstico que devem ser tidos em conta ao interpretar os resultados de QFT (tabelas 2 e 3).

Tabela 2. Quando são utilizados tubos de Nil, de antígeno de TB e de mitógeno

Nil (IU/ml)	Antígeno de TB menos Nil (IU/ml)	Mitógeno menos Nil (IU/ml)	Resultado de QFT	Relatório/Interpretação
≤ 8,0	< 0,35	≥ 0,5	Negativo	Infecção por <i>M. tuberculosis</i> IMPROVÁVEL
	≥ 0,35 e < 25% de valor de Nil	≥ 0,5	Negativo	Infecção por <i>M. tuberculosis</i> IMPROVÁVEL
	≥ 0,35 e ≥ 25% de valor de Nil	Qualquer	Positivo [†]	Infecção por <i>M. tuberculosis</i> provável
	< 0,35	< 0,5	Indeterminado [‡]	Os resultados da capacidade de resposta do antígeno-TB são indeterminados
	≥ 0,35 e < 25% de valor de Nil	< 0,5	Indeterminado [‡]	Os resultados da capacidade de resposta do antígeno-TB são indeterminados
> 8,0 [§]	Qualquer	Qualquer	Indeterminado [‡]	Os resultados da capacidade de resposta do antígeno-TB são indeterminados

* A respostas ao controlo positivo de mitógeno (e, ocasionalmente, de antígeno de TB) podem ficar fora do alcance do leitor de microplacas. Isso não tem qualquer impacto nos resultados do teste.

[†] Quando não houver suspeitas de infecção por *M. tuberculosis*, é possível confirmar resultados inicialmente positivos voltando a testar as amostras originais de plasma em duplicado no QFT ELISA. Se o teste de repetição de um ou mais duplicados for positivo, o indivíduo deve ser considerado como tendo testado positivo.

[‡] Consulte a secção "Resolução de problemas" para saber quais as possíveis causas.

[§] Em estudos clínicos, menos de 0,25% dos indivíduos possuíam níveis de IFN- γ > 8,0 IU/ml do valor de Nil.

A magnitude do nível medido de IFN- γ não pode ser correlacionada com o estágio ou grau de infecção, nível de capacidade de resposta imunitária ou com a probabilidade de progressão da doença activa.

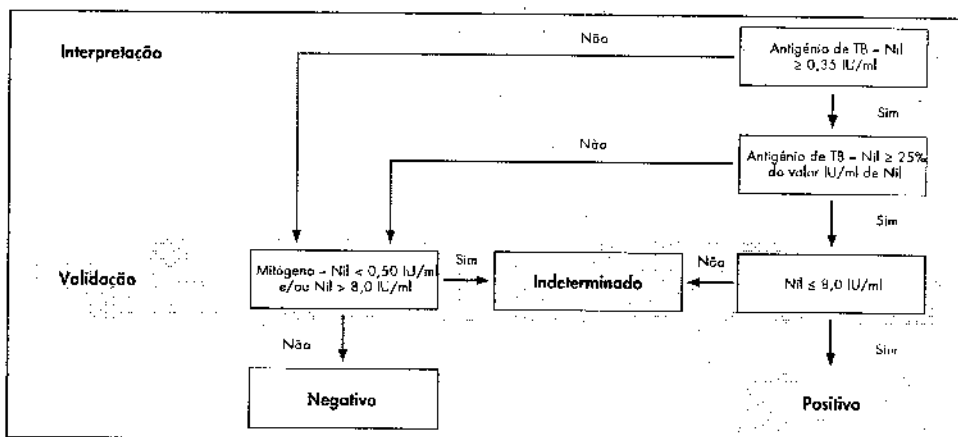


Figura 3. Fluxograma interpretativo de quando são utilizados tubos de Nil, de antígeno de TB e de mitógeno.

Tabela 3. Quando apenas são utilizados os tubos de Nil e de antígeno de TB QuantiFERON

Nil (IU/ml)	Antígeno de TB menos Nil (IU/ml)	Resultado de QFT	Relatório/Interpretação
≤ 8,0	< 0,35	Negativo	Infecção por <i>M. tuberculosis</i> IMPROVÁVEL
	≥ 0,35 e < 25% de valor de Nil	Negativo	Infecção por <i>M. tuberculosis</i> IMPROVÁVEL
	≥ 0,35 e ≥ 25% de valor de Nil	Positivo*	Infecção por <i>M. tuberculosis</i> provável
> 8,0†	Qualquer	Indeterminado‡	Os resultados da capacidade de resposta do antígeno-TB são indeterminados

* Quando não houver suspeitas de infecção por *M. tuberculosis*, é possível confirmar resultados inicialmente positivos voltando a testar as amostras originais de plasma em duplicado no QFT ELISA. Se o teste de repetição de um ou mais duplicados for positivo, o indivíduo deve ser considerado como tendo testado positivo.

† Em estudos clínicos, menos de 0,25% dos indivíduos possuíam níveis de IFN- γ > 8,0 IU/ml do valor de Nil.

‡ Consulte a secção "Resolução de problemas" para saber quais as possíveis causas.

A magnitude do nível medido de IFN- γ não pode ser correlacionada com o estágio ou grau de infecção, nível de capacidade de resposta imunitária ou com a probabilidade de progressão da doença activa.

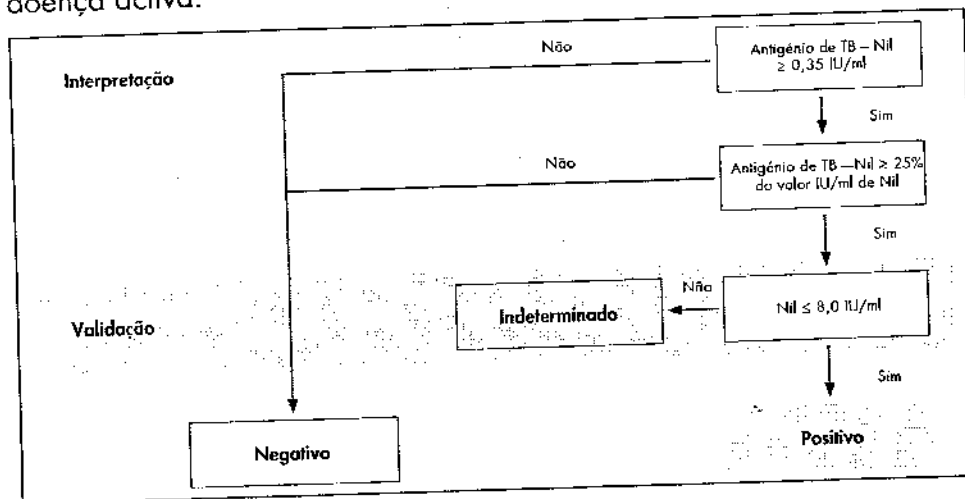


Figura 4. Fluxograma interpretativo de quando apenas são utilizados os tubos de Nil e de antígeno de TB.

8. Limitações

Os resultados dos testes QFT têm de ser utilizados em conjunto com o historial epidemiológico, o estado clínico actual e outras avaliações de diagnóstico de cada um dos indivíduos.

Os indivíduos com valores de Nil superiores a 8 IU/ml são classificados como "indeterminados", uma vez que uma resposta 25% mais elevada aos antígenos de TB pode ficar fora do intervalo de medição do ensaio.

Podem ocorrer resultados duvidosos ou indeterminados devido a:

- Divergências em relação ao procedimento descrito na *bula do QuantiFERON-TB Gold (QFT) ELISA*
- Níveis excessivos de IFN- γ em circulação ou presença de anticorpos heterófilos
- Mais de 16 horas entre a colheita da amostra sanguínea e a incubação a 37 °C

9. Características de desempenho

Estudos clínicos

Uma vez que não existe um padrão definitivo de infecção tuberculosa latente (LTBI), não é possível avaliar, na prática, uma estimativa de sensibilidade e especificidade do QFT. A especificidade do QFT foi calculada de forma aproximada, avaliando as taxas de falsos positivos nas pessoas com baixo risco (sem factores de risco conhecidos) de infecção por tuberculose. A sensibilidade foi calculada de forma aproximada, avaliando os grupos de pacientes com tuberculose activa confirmada por cultura.

Especificidade

No estudo dos EUA, que envolveu 866 voluntários, foi colhido sangue para QFT quando se efectuou um TST. As informações demográficas e os factores de risco de TB foram determinados utilizando um inquérito padrão aquando do teste. De 432 voluntários sem factores de risco de infecção por *M. tuberculosis* conhecidos, foram disponibilizados os resultados de QFT e de TST de 391. Nenhum deles estava vacinado com BCG. Foi levado a cabo um segundo estudo de especificidade com QFT em indivíduos de baixo risco no Japão, dos quais cerca de 90% estavam vacinados com BCG. Os resultados dos 2 estudos de especificidade são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Especificidade de QFT: Resultados de pessoas sem risco de infecção por *M. tuberculosis* relatado

Estudo	Estado de BCG (% de vacinados)	Total testado	N.º QFT indeterminado	N.º QFT positivo / n.º de testes válidos	Especificidade de QFT (IC de 95%)	N.º TST positivo / n.º de testes	Especificidade de TST* (IC de 95%)
EUA (não publicado)	0%	391	1	3/390	99,2% (98-100)	6/391	98,5% (97-99)
Japão (15)	~90%	168	6	2/162	98,8% (95-100)	-	-
Total	-	559	7/559 (1,3%)	5/552	99,1% (98-100)	-	-

*Utilizando limite de TST de 10 mm em pessoas não vacinadas com BCG. A estimativa de especificidade do TST é de 99,1% se for utilizado um limite de 15 mm.

Sensibilidade de TB activa

Os suspeitos de tuberculose dos EUA, Austrália e Japão, que mais tarde se confirmou por cultura estarem infectados com *M. tuberculosis*, foram testados para avaliar a sensibilidade do QFT. Enquanto não existe um teste padrão definitivo para a infecção tuberculosa latente (LTBI), uma substituto adequado é a cultura microbiológica de *M. tuberculosis*, uma vez que os pacientes com a doença estão, por definição, infectados. Os pacientes haviam recebido menos de 8 dias de tratamento antes da colheita sanguínea para o teste QFT.

A Tabela 5 resume as descobertas em 3 grupos de paciente com cultura positiva de *M. tuberculosis*. A sensibilidade global de QFT para tuberculose activa foi de 89% (157/177).

Tabela 5. QFT: Indivíduos com infecção por *M. tuberculosis* confirmada por cultura

Estudo	N.º QFT positivo / n.º de testes válidos	Sensibilidade de QFT (IC de 95%)
Pacientes de TB japoneses (15)	86/92	93% (86-97%)
Australianos	24/27	89% (70-97%)
Norte-americanos	47/58	81% (68-90%)
Total	157/177	89% (83-93%)

Diagnóstico de LTBI

Foi publicado um número de estudos que demonstram o desempenho de QFT em várias populações em risco de LTBI. Os principais achados de alguns dos estudos seleccionados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Estudos publicados seleccionados sobre QFT em populações em risco de LTBI

Estudo	Total testado	Resultados e achados
Healthcare workers in India (Pai, et al 2005) (26)	726	Cenário com taxas de TB muito elevadas. 40% de QFT positivo e 41% de TST positivo a 10 mm. Elevada concordância com TST, nenhum efeito da vacina BCG em ambos os lados. Ambos os testes relacionados com factores de risco de idade e de tempo de serviço no sector da saúde.
Danish HIV+ patients (Brock, et al 2006) (5)	590	A prevalência global de LTBI por QFT foi de 4,6% (27/590) em pessoas com HIV+. Os resultados positivos estavam associados com os riscos de tuberculose. Dois indivíduos com QFT positivo progrediram para TB activa em menos de 1 ano. As respostas indeterminadas (n=20, 3,4%) estavam significativamente associadas com uma contagem de CD4 < 100/ μ l.
Hospitalized children in India (Dogra, et al 2006) (10)	105	Foram testadas crianças de que havia suspeitas de TB ou que tinham um historial de contacto com TB, com QFT e TST; 10,5% de QFT positivo e 9,5% de TST positivo a 10 mm. A concordância entre os testes foi de 95,2% na totalidade e de 100% em não vacinados com BCG.
Contact investigations in Germany (Diel, et al 2006) (9)	309	Foram testados os contactos próximos de 15 casos referenciados diferentes: 51% estavam vacinados com BCG, 27% eram de origem estrangeira; 70% dos vacinados com BCG e 18% dos não vacinados tiveram TST positivo (5 mm), ao passo que 9% e 11% tiveram QFT positivo, respectivamente. QFT estava associado com risco de TB. TST estava apenas associado à vacinação com BCG.

Muitas mais publicações descrevem o desempenho da versão menos sensível de antígeno líquido de QuantiFERON-TB Gold (o precursor do QFT) e do teste QFT. Esses estudos incluem a utilização de teste(s) em contactos de casos de TB activa (9, 11, 19, 25), crianças (6-10, 25, 28), pacientes HIV-positivos (2, 5, 20), trabalhadores do sector da saúde (13, 26, 32), pacientes imunossuprimidos (3, 4, 22, 23, 27, 30, 31), assim como de suspeitos de TB (7, 8, 10, 18), e indivíduos de baixo risco (15).

Repetibilidade e efeito de TST em testes QFT subsequentes

Como parte integrante do estudo de especificidade dos EUA, um subconjunto de voluntários foi novamente testado entre 4 a 5 semanas após os testes QFT e TST originais. Os resultados de QFT de 260 recrutas estavam disponíveis em ambos os momentos e o nível de concordância foi de 99,6% (259/260). Um TST anterior não induziu respostas de QFT positivas.

10. Informações técnicas

Resultados indeterminados

Os resultados indeterminados deverão ser pouco comuns e podem estar relacionados com o estado imunitário do indivíduo testado, mas também com um número de factores técnicos:

- Mais de 16 horas entre a colheita sanguínea e a incubação a 37 °C
- Armazenamento do sangue fora do intervalo de temperaturas recomendado (17 °C a 27 °C)
- Mistura insuficiente dos tubos de colheita sanguínea
- Lavagem incompleta da placa ELISA

Se suspeitar de problemas técnicos na colheita ou manuseamento das amostras sanguíneas, repita todo o teste QFT com uma nova amostra sanguínea. É possível repetir o teste ELISA de plasmas estimulados caso suspeitar de lavagem inadequada ou de qualquer outro desvio processual ao teste ELISA. Não se espera que os testes indeterminados que resultam de valores baixos de mitógeno ou de valores elevados de Nil se alterem com a repetição, a menos que tenha ocorrido algum erro no teste ELISA. Os resultados indeterminados devem ser reportados como tal. Os médicos podem optar por colher uma nova amostra ou efectuar outros procedimentos conforme acharem adequado.

Amostras de plasma coaguladas

Se ocorrerem coágulos de fibrina nas amostras de plasma de armazenamento de longo-prazo, centrifugue as amostras para sedimentar o material coagulado e facilitar a pipetagem do plasma.

Guia de resolução de problemas

Este guia de resolução de problemas pode ser útil para resolver qualquer problema que possa surgir. Para mais informações, consulte também as informações técnicas disponibilizadas em: www.QuantiFERON.com. Para informações de contacto, consulte a contracapa.

Resolução de problemas ELISA

Desenvolvimento cromático não específico

Causa possível

a) Lavagem incompleta da placa

Solução

Lave a placa, no mínimo, 6 vezes com 400 µl/poço de tampão de lavagem. Poderão ser necessários mais do que 6 ciclos de lavagem, em função da lavadora utilizada. Deve existir um período de imersão de 5 segundos entre cada ciclo.

b) Contaminação cruzada dos poços ELISA

Tome cuidado ao pipetar e a misturar as amostras para minimizar os riscos.

c) O prazo de validade do kit/ componentes expirou

Certifique-se de que o kit é utilizado antes da data de validade. Certifique-se de que o padrão reconstituído e o Concentrado 100X de Conjugado são utilizados antes de três meses após a data de reconstituição.

d) A solução de substrato de enzimas está contaminada

Elimine o substrato se existir coloração azulada. Certifique-se de que são utilizados reservatórios de reagentes limpos.

e) Mistura do plasma nos tubos QFT antes da colheita

Após a centrifugação, evite pipetar ou misturar o plasma de modo algum antes da colheita. Tomar cuidado, em todos os momentos, para não perturbar o material na superfície do gel.

Leituras baixas da absorvância dos padrões

Causa possível

a) Erro de diluição do padrão

Solução

Certifique-se de que as diluições do padrão do kit são preparadas correctamente conforme a bula do QFT ELISA.

b) Erro de pipetagem

Certifique-se de que as pipetas estão calibradas e de que são utilizadas de acordo com as instruções do fabricante.

c) Temperatura de incubação demasiado baixa

A incubação do ELISA deve ser efectuada a temperatura ambiente ($22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$)

d) Tempo de incubação demasiado curto

A incubação da placa com o conjugado, com os padrões e com as amostras deve durar 120 ± 5 minutos. A solução de substrato de enzimas é incubada na placa durante 30 minutos.

e) Utilizado um filtro de leitor de placas incorrecto

A placa deve ser lida a 450 nm com um filtro de referência entre 620 e 650 nm.

f) Os reagentes estão demasiados frios

Todos os reagentes, exceptuando o Concentrado 100X de Conjugado, têm de ser colocados à temperatura ambiente antes do início do ensaio. Isso leva, aproximadamente, uma hora.

Resolução de problemas ELISA

- g) O prazo de validade do kit/componentes expirou

Certifique-se de que o kit é utilizado antes da data de validade. Certifique-se de que o padrão reconstituído e o Concentrado 100X de Conjugado são utilizados antes de 3 meses após a data de reconstituição.

Plano de fundo alto

Causa possível

Solução

- a) Lavagem incompleta da placa
- b) Temperatura de incubação demasiado elevada
- c) O prazo de validade do kit/componentes expirou
- d) A solução de substrato de enzimas está contaminada

Lave a placa, no mínimo, 6 vezes com 400 µl/poço de tampão de lavagem. Poderão ser necessários mais do que 6 ciclos de lavagem, em função da lavadora utilizada. Deve existir um período de imersão de 5 segundos entre cada ciclo.

A incubação do ELISA deve ser efectuada a temperatura ambiente (22 °C ± 5 °C).

Certifique-se de que o kit é utilizado antes da data de validade. Certifique-se de que o padrão reconstituído e o Concentrado 100X de Conjugado são utilizados antes de 3 meses após a data de reconstituição.

Elimine o substrato se existir coloração azulada. Certifique-se de que são utilizados reservatórios de reagentes limpos.

Curva padrão não linear e variabilidade de duplicados

Causa possível

Solução

- a) Lavagem incompleta da placa
- b) Erro de diluição do padrão
- c) Mistura mal efectuada
- d) Técnica inconsistente ou interrupção da pipetagem durante a preparação do ensaio

Lave a placa, no mínimo, 6 vezes com 400 µl/poço de tampão de lavagem. Poderão ser necessários mais do que 6 ciclos de lavagem, em função da lavadora utilizada. Deve existir um período de imersão de 5 segundos entre cada ciclo.

Certifique-se de que as diluições do padrão são preparadas correctamente conforme a bula do QFT ELISA.

Misture bem os reagentes, invertendo ou misturando suavemente em vórtex, antes de os adicionar à placa.

A adição de amostras e de padrões deve ser efectuada de um modo contínuo. Todos os reagentes devem ser preparados antes de iniciar o ensaio.

Pode encontrar um vídeo do procedimento de ensaio e soluções para a maioria dos problemas técnicos na Gnowee™, registando-se directamente em www.gnowee.net para acesso online. As informações dos produtos e os guias técnicos são disponibilizados gratuitamente pela QIAGEN, através do seu fornecedor, ou visitando www.QuantiFERON.com.

11. Bibliografia

Encontra uma lista exaustiva de referências de QFT na Gnowee — a biblioteca de referências QuantiFERON, disponível em www.gnowee.net.

1. Andersen, P. et al. (2000) Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* **356**, 1099.
2. Balcells, M.E. et al. (2008) A comparative study of two different methods for the detection of latent tuberculosis in HIV-positive individuals in Chile. *Int. J. Infect. Dis.* **12**, 645.
3. Bartalesi, F. et al. (2009) QuantiFERON-TB Gold and TST are both useful for latent TB screening in autoimmune diseases. *Eur. Respir. J.* **33**, 586.
4. Bocchino, M. et al. (2008) Performance of two commercial blood IFN-gamma release assays for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in patient candidates for anti-TNF-alpha treatment. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **27**, 907.
5. Brock, I. et al. (2006) Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. tuberculosis* specific interferon-gamma test. *Respir. Res.* **7**, 56.
6. Chun, J.K. et al. (2008) The role of a whole blood interferon gamma assay for the detection of latent tuberculosis infection in bacille Calmette-Guerin vaccinated children. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **62**, 389.
7. Connell, T.G. et al. (2008) A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB gold and T-SPOT.TB in children. *PLoS ONE* **3**, e2624. doi: 10.1371/journal.pone.0002624.
8. Detjen, A.K. et al. (2007) Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* **45**, 322.
9. Diel, R. et al. (2009) Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In-Tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest* **135**, 1010.
10. Diel, R. et al. (2008) Predictive value of a whole-blood IFN-γ assay for the development of active TB disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **177**, 1164.
11. Diel, R. et al. (2006) Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir. Res.* **7**, 77.
12. Dogra, S. et al. (2007) Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J. Infect.* **54**, 267.
13. Drobniowski, F. et al. (2007) Rates of latent tuberculosis in health care staff in Russia. *PLoS Med.* **4**, e55.
14. Gerogianni, I. et al. (2008) Whole-blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection in an unselected Greek population. *Respirology* **13**, 270.
15. Harada, N. et al. (2008) Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection. *J. Infect.* **56**, 348.
16. Higuchi, K. et al. (2009) Comparison of performance in two diagnostic methods for tuberculosis infection. *Med. Microbiol. Immunol.* **198**, 33.
17. Kang, Y.A. et al. (2005) Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* **293**, 2756.
18. Katiyar, S.K. et al. (2008) Use of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test to monitor treatment efficacy in active pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **12**, 1146.

19. Kipfer, B. et al. (2008) Tuberculosis in a Swiss army training camp: contact investigation using an Interferon gamma release assay. *Swiss. Med. Wkly.* **138**, 267.
20. Luetkemeyer, A. et al. (2007) Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **175**, 737.
21. Mackensen, F. et al. (2008) QuantiFERON TB-Gold - A new test strengthening long-suspected tuberculous involvement in serpiginous-like choroiditis. *Am. J. Ophthalmol.* **146**, 761.
22. Manuel, O. et al. (2007) Comparison of Quantiferon-TB Gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation. *Am. J. Transplant.* **7**, 2797.
23. Matulis, G. et al. (2007) Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen specific IFN-gamma assay. *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 84.
24. Mirtskhulava, V. et al. (2008) Prevalence and risk factors for latent tuberculosis infection among health care workers in Georgia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **12**, 513.
25. Nakaoka, H. et al. (2006) Risk for tuberculosis among children. *Emerging Infect. Dis.* **12**, 1383.
26. Pai, M. et al. (2005) *Mycobacterium tuberculosis* infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood, interferon-gamma assay with tuberculin skin testing. *JAMA* **293**, 2746.
27. Ponce de Leon, D. et al. (2008) Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol.* **35**, 776.
28. Richeldi, L. et al. (2008) Prior tuberculin skin testing does not boost QuantiFERON-TB results in paediatric contacts. *Eur. Respir. J.* **32**, 524.
29. Rothel, J.S. and Andersen, P. (2005) Diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: is the demise of the Mantoux test imminent? *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **3**, 981.
30. Schoepfer, A.M. et al. (2008) Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* **103**, 2799.
31. Silverman, M.S. et al. (2007) Use of an interferon-gamma based assay to assess bladder cancer patients treated with intravesical BCG and exposed to tuberculosis. *Clin. Biochem.* **40**, 913.
32. Stebler, A. et al. (2008) Whole-blood interferon-gamma release assay for baseline tuberculosis screening of healthcare workers at a Swiss university hospital. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **29**, 681.

12. Assistência técnica

Para assistência técnica, contacte:

www.QuantiFERON.com

Asia-Pacific : techservice-ap@qiagen.com

Europe : techserviceQFT-eu@qiagen.com

Middle East/Africa : techserviceQFT-eu@qiagen.com

USA/Canada : techservice-na@qiagen.com

Latin America (not including Brazil or Mexico) : techservice-latam@qiagen.com

Mexico : techservice-MX@qiagen.com

Brazil : techsebr@qiagen.com

13. Procedimento abreviado do teste

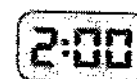
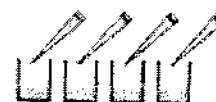
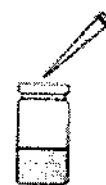
Etapa 1 — incubação do sangue

1. Colha o sangue do paciente para dentro de tubos de colheita sanguínea e misture, agitando os tubos dez (10) vezes após os encher de forma a garantir que toda a superfície interna do tubo fica revestida de sangue, para dissolver os antígenos da parede do tubo.
2. Incubar os tubos na vertical a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 a 24 horas.
3. Após a incubação, centrifugue os tubos durante 15 minutos a 2000 to 3000 g RCF (g) para separar o plasma e os glóbulos vermelhos.
4. Após a centrifugação, evite pipetar ou misturar o plasma de modo algum antes da colheita. Tomar cuidado, em todos os momentos, para não perturbar o material na superfície do gel.



Etapa 2 — ELISA IFN- γ

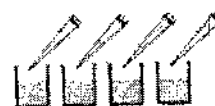
1. Coloque os componentes do ELISA, à exceção d Concentrado 100X de Conjugado, à temperatura ambiente ($22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante, no mínimo, 60 minutos.
2. Reconstitua o padrão do kit a 8,0 IU/ml com água destilada ou desionizada. Prepare quatro (4) diluições padrão.
3. Reconstitua o Concentrado 100X de Conjugado liofilizado com água destilada ou desionizada.
4. Prepare conjugado funcional em Diluente Verde e adicione 50 μl a todos os poços.
5. Adicione 50 μl de amostras de plasma de teste e 50 μl de padrão aos poços adequados. Misture utilizando um agitador.
6. Incube durante 120 ± 5 minutos a temperatura ambiente.



7. Lave os poços, no mínimo, 6 vezes com 400 µl/poço de tampão de lavagem.



8. Adicione 100 µl de solução de substrato de enzimas aos poços. Misture utilizando um agitador.



9. Incube durante 30 minutos à temperatura ambiente.



10. Adicione 50 µl de solução de paragem de enzimas a todos os poços. Misture utilizando um agitador.



11. Leia os resultados a 450 nm com um filtro de referência de 620 a 650 nm.



12. Analise os resultados.



Alterações significativas

As alterações significativas da presente Edição (1075115PT Rev. 01) da bula do QFT ELISA estão resumidas na tabela em baixo:

Secção	Página	Alterações
4. Advertências e precauções	9-11	Emenda à utilização de determinados componentes do ELISA entre lotes de kits.
12. Assistência técnica	29	Novos endereços de e-mail para Assistência técnica.

Notas

Marcas comerciais: QIAGEN®, QFT®, QuantiFERON® (Grupo QIAGEN); Microsoft®, Excel® (Microsoft); ProClin® (Rohm and Haas Co.).

Acordo de licenciamento limitado para o QuantiFERON-TB Gold (QFT) ELISA

A utilização deste produto implica a aceitação dos seguintes termos por parte de qualquer comprador ou utilizador do produto:

1. O produto deverá ser usado unicamente em conformidade com os protocolos fornecidos com o produto e na presente bula e recorrendo à utilização exclusiva de componentes contidos no kit. Nos termos dos direitos de propriedade intelectual, a QIAGEN não concede nenhuma licença para usar ou incluir os componentes englobados neste kit com qualquer componente não incluído neste kit, salvo descrita nos protocolos fornecidos com o produto e na presente bula.
2. Salvo em licenças expressamente declaradas, a QIAGEN não presta qualquer garantia de que este kit e/ou a sua utilização ou utilizações não infrinjam os direitos de terceiros.
3. Este kit e os seus componentes estão licenciados para uma única utilização e não podem ser reutilizados, renovados ou ser objecto de revenda, salvo indicação contrária por parte da QIAGEN.
4. A QIAGEN não se responsabiliza especificamente por quaisquer outras licenças, expressas ou implícitas, salvo as expressamente declaradas.
5. O comprador e utilizador do kit concorda em não tomar nem permitir que terceiros tomem medidas que possam conduzir ou facilitar quaisquer dos actos proibidos acima mencionados. A QIAGEN pode fazer cumprir as proibições do presente Contrato de licença limitada em qualquer tribunal e deverá recuperar todas as custas de tribunal e de investigação em que incorra, incluindo honorários de advogados, em qualquer processo destinado a fazer cumprir a presente Contrato de licença limitada ou qualquer um dos seus direitos de propriedade intelectual relativos ao kit e/ou aos seus componentes.

Para obter os termos de licença actualizados, consulte www.qiagen.com.

© 2013 Cellestis, QIAGEN Company, todos os direitos reservados.

Phone: (Australia) +613-9840-9800

E-mail: quantiferon@qiagen.com

