

# Infecção Latente de Tuberculose (ILT)

¼ da população mundial está infectada pelo bacilo *Mycobacterium Tuberculosis* (MTb) sem apresentar sintomas

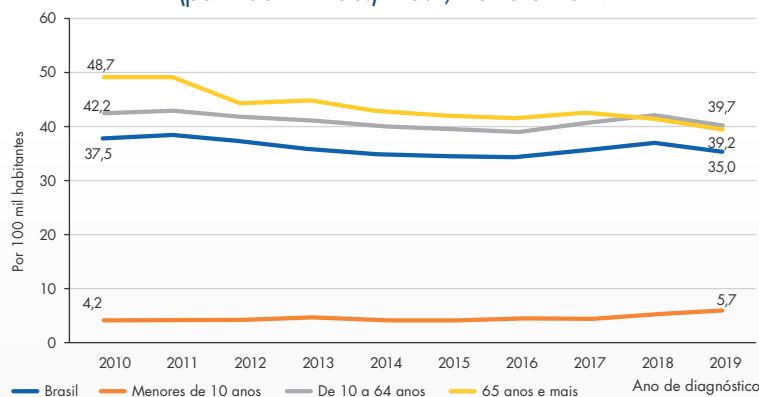
- ILTB é o estado de resposta imune persistente à estimulação por antígenos do MTb sem evidência de tuberculose (TB) ativa clinicamente manifestada.
- Indivíduos com ILTB não transmitem o bacilo, mas possuem um risco estimado de 5-10% para o desenvolvimento de TB ativa.
- Maior risco de progressão para TB ativa em crianças mais novas e indivíduos imunocomprometidos.



**TB:** doença infecciosa responsável pela **maior taxa de mortalidade** do mundo. Mais de 10 milhões de pessoas tiveram TB e 1,5 milhões de pessoas morreram em decorrência da mesma em 2018.

Fonte: Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS): <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (acessado em 11/05/2020)

Coefficiente de incidência de tuberculose geral e por faixa etária (por 100 mil hab.) Brasil, 2010 a 2019



- **2019: 73.864** novos casos de tuberculose no Brasil
- **Taxa de incidência: 35 casos** a cada 100 mil habitantes
- **2018: 4.490** óbitos por tuberculose no país

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Extraído do Boletim Epidemiológico Tuberculose 2020 – Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde.

## Cenário Atual

O teste para detecção de tuberculose latente atualmente mais utilizado é o centenário teste tuberculínico (PPD – do inglês *Purified Protein Derivative*). Este teste apresenta alguns inconvenientes como:

- Reação cruzada com a vacina BCG e micobactérias não tuberculosas presentes no ambiente
- Relato de anergia
- Resultados imprecisos em pacientes imunocomprometidos
- Risco de erro na mensuração do tamanho da endureção cutânea
- Necessidade de duas etapas para conclusão do exame (aplicação intradérmica e leitura após 48-72 horas)



Diel et al. Chest. 2012;142(1):63-75.  
Lee et al. Infection. 2009;37(2):96-102  
Kim et al. American Journal of Transplantation. 2011;11(9):1927-35

# Teste de Liberação de Interferon-gama (IGRA)

O QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT®-Plus) é um ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA) que fornece um resultado qualitativo e quantitativo da resposta imunológica de células T contra o MTb

A tecnologia QuantiFERON® é a maneira mais simples, acessível e precisa para diagnosticar a infecção latente por tuberculose, diferentemente do centenário teste tuberculínico (PPD). O teste QFT-Plus traz mais precisão e resultados mais confiáveis.

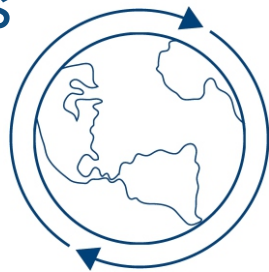
O teste utiliza tubos especiais revestidos com antígenos (pequenos fragmentos não infecciosos de bactérias de TB) para a coleta de sangue e a amostra coletada é posteriormente analisada em um laboratório. Os linfócitos presentes na amostra produzem a citocina interferon-gama quando o sangue de um indivíduo infectado com MTb entra em contato com os antígenos presentes no tubo. O teste de QFT-Plus é uma forma indireta de verificar se o paciente teve ou não exposição ao MTb através da quantificação do interferon-gama produzido nesses tubos.

O QFT-Plus possui dois tubos de antígeno de TB distintos: tubos de antígeno TB1 e TB2. Ambos os tubos contêm proteínas específicas associadas ao complexo MTb, a ESAT-6 e CFP-10. O tubo TB1 contém peptídeos de ESAT-6 e CFP-10 que induzem a produção de interferon-gama pelos linfócitos T auxiliares CD4+ e o tubo TB2 contém um conjunto adicional dos mesmos peptídeos que induzem uma resposta combinada dos linfócitos T citotóxicos CD8+ e linfócitos T auxiliares CD4+.

Na história natural da infecção pelo MTb, as células T CD4+ desempenham um papel fundamental no controle imunológico através da produção do citocina interferon-gama. Além disso, as evidências atuais suportam o papel das células T CD8+ na defesa do hospedeiro contra o MTb, pois estas produzem o inteferon-gama e outros fatores solúveis que ativam macrófagos que são responsáveis por suprimir o crescimento do MTb; destruir células infectadas e realizar a lise intracelular do bacilo diretamente. Ademais, os linfócitos T CD8+ são detectados com maior frequência naqueles com doença ativa da TB vs. infecção latente; estão associados à exposição recente à TB, são detectáveis em indivíduos com coinfeção TB/HIV e em crianças pequenas. Também é observado o declínio dos linfócitos T CD8+ quando os pacientes são expostos ao tratamento antituberculose. O teste apresenta sensibilidade de 95,3% e especificidade de 97,6%.



# Recomendações nacionais e internacionais



## Diretrizes

### OMS, 2018

- Atualização de diretrizes para o manejo da ILTB em 2018: os testes IGRA e PPD possuem recomendação para uso no diagnóstico da infecção
- Incorporação do teste IGRA na atualização da lista de testes de diagnóstico *in vitro* essenciais

### Center for Disease Control and Prevention (CDC)

- Recomendação de IGRA e PPD para o diagnóstico da ILTB
- IGRA preferível em pacientes com baixo índice de retorno para leitura de PPD e em pessoas que tenham recebido BCG ou tratamento antineoplásico

### European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

IGRA possui uma série de vantagens quando comparado ao PPD:

- Melhor capacidade de detectar a real resposta imunológica do paciente ao bacilo
- Necessidade de apenas uma visita do paciente ao laboratório
- Redução de variações interpessoais no resultado
- Rapidez na realização do teste

### Sociedade Brasileira de Reumatologia

- IGRA tem acurácia semelhante ou superior ao PPD
- IGRA apresentou melhores resultados em imunocomprometidos. Suprimento inconstante de PPD no sistema de saúde
- Salienta a importância da incorporação de IGRA

### Manual de Recomendações do Controle da Tuberculose no Brasil

- IGRA é opção para diagnóstico de ILTB

## Agências de ATS

### CADTH (Canadá)

- Teste IGRA é mais específico do que PPD para pacientes que receberam a vacina BCG e para pacientes imunocomprometidos
- Indicação das diretrizes em recomendar IGRA como um teste confirmatório para casos de PPD+ ou indivíduos imunocomprometidos com PPD- e suspeita de falso negativo

### NICE (Reino Unido)

- IGRA em conjunto com o PPD para pacientes gravemente imunocomprometidos
- Apenas IGRA ou IGRA em conjunto com o PPD para pacientes imunocomprometidos
- Utilizar IGRA em caso de PPD negativo para crianças de 4 meses a 17 anos que tiveram contato com casos de TB ativa

# Avaliação de Tecnologias em Saúde

A acurácia do teste tuberculínico pode ser prejudicada em pacientes com algum comprometimento do sistema imunológico. A seguir apresentam-se os dados para avaliação da tecnologia IGRA no Sistema de Saúde Suplementar (SSS) Brasileiro. O objetivo principal foi identificar e avaliar evidências científicas que comparem os testes de liberação de interferon-gama (IGRAs) ao teste tuberculínico (PPD) na identificação de ILTB e predição para progressão de TB ativa, bem como as consequências econômicas da incorporação do teste IGRA no SSS.

## Pacientes com HIV

- **Maior especificidade do IGRA comparado ao PPD:** (92,5% vs 82,5%) e maior valor preditivo positivo (64,9% vs 30%)
- Positividade do IGRA ⇒ **maior associação a fatores de risco de ILTB** (OR = 1,6; p = 0,039 vs OR = 0,94; p = 0,773)
- **Positividade do IGRA mais associada ao desenvolvimento de TB ativa quando comparado ao PPD**  
⇒ IGRA+ 1,72/100 vs PPD+ 1,02/100 pessoas-ano  
⇒ Risco relativo para TB ativa: 40,6 PPD+ vs 73,9 IGRA+
- **Nível de CD4 correlacionado aos resultados de PPD**  
⇒ Pacientes com maior imunossupressão (menor contagem de CD4) ⇒ apresentam menor proporção de PPD positivo

## Avaliação Econômica

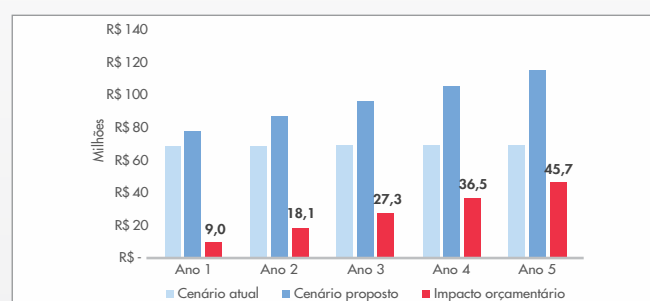
	HIV+	IGRA	PPD	Incremental
Casos de TB evitados		496	489	6
Custo		R\$ 429.037	R\$ 258.642	R\$ 170.396
RCEI				R\$ 26.315

\* RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

⇒ IGRA consegue **evitar 6 casos a mais** de TB ativa em comparação ao PPD  
⇒ Investimento de R\$ 26.315 para evitar um caso de tuberculose ativa

Ano	Número de pacientes no SSS
2020	132.569
2021	132.967
2022	133.365
2023	133.766
2024	134.167

**Pacientes HIV+ com CD4 > 350:** População elegível do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) para realização do teste



## Incorporação de IGRA no SSS

- Incremento de custo
- Alto número de pessoas beneficiadas com teste

# Avaliação de Tecnologias em Saúde

## Insuficiência Renal

- **Mais fatores de risco associados à positividade do IGRA do que à do PPD**
  - PPD+ ⇒ vacina BCG
  - IGRA+ ⇒ contato, histórico de TB, alterações radiográficas, país endêmico
- O IGRA apresentou **maior sensibilidade em comparação ao PPD** (91,67% vs 63,16%)
- Metanálise de 2013 ⇒ **forte associação de IGRA+** com histórico de contato e evidência radiológica
- A proporção de IGRA+ foi **significativamente maior em pacientes em hemodiálise** (40% vs 12,5%,  $p = 0,01$ ) em comparação a indivíduos saudáveis
- **Não houve diferença** na proporção de pacientes com PPD+ nos pacientes em hemodiálise em comparação a indivíduos saudáveis (31% vs 32%,  $p=0,41$ )

## Avaliação Econômica

	HIV+	IGRA	PPD	Incremental
Casos de TB evitados		492	484	8
Custo		R\$ 755.258	R\$ 823.146	- R\$ 67.888
RCEI				Dominante

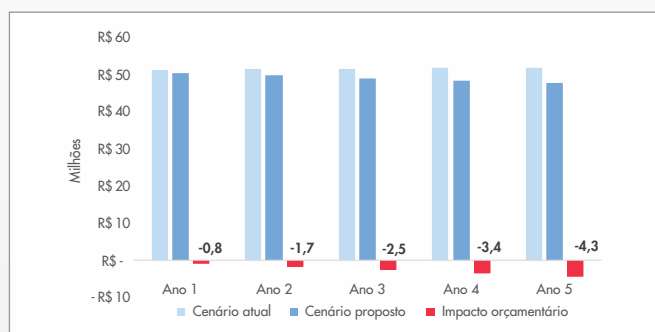
\* RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

- ⇒ Dominante: IGRA apresenta benefícios clínicos e econômicos
- ⇒ IGRA consegue evitar **8 casos a mais de TB ativa** em comparação ao PPD
- ⇒ Uso de IGRA promove **menor custo total** ⇒ menor gasto com tratamento de TB ativa

Ano	Número de pacientes no SSS
2020	31.100
2021	31.193
2022	31.287
2023	31.380
2024	31.475

### Pacientes com Insuficiência renal crônica

- População elegível do SSS para realização do teste



## Incorporação de IGRA no SSS

- Potencial de gerar economia ao sistema de saúde
- R\$ 4,3 milhões de economia no quinto ano de análise
- Diminuição no número de casos de TB ativa

## Artrite Reumatóide

- IGRA: **sensibilidade** 73,9% e **especificidade** 85,7%; vs PPD 47,8% e 60,3%
- Pacientes com vacina BCG possuem **maior risco de apresentar PPD+** em relação aos não vacinados (OR 2,47)
- Positividade do IGRA ⇒ associação estatisticamente significativa com a presença de **ao menos um fator de risco para a TB** ( $P = 0,002$ ), como por exemplo radiografia sugestiva de histórico de TB, contato, país com alta prevalência de TB.
- **Tratamentos imunossupressores** tiveram influência sobre o resultado de PPD, mas não sobre o resultado de IGRA
- Taxa de positividade de IGRA: 31% em pacientes com artrite reumatoide vs 40% em pacientes saudáveis (RR: 0,802). Maior diferença no caso da positividade de PPD (RR 0,680)

## Avaliação Econômica

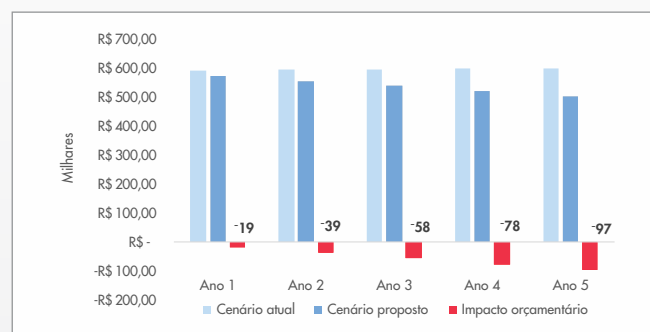
	HIV+	IGRA	PPD	Incremental
Casos de TB evitados		500	494	6
Custo		R\$ 427.628	R\$ 510.418	- R\$ 82.790
RCEI				Dominante

\* RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

- ⇒ Dominante: IGRA apresenta benefícios clínicos e econômicos
- ⇒ IGRA consegue evitar **6 casos a mais de TB ativa** em comparação ao PPD
- ⇒ Uso de IGRA promove **menor custo total** ⇒ menor gasto com tratamento de TB ativa

Ano	Número de pacientes no SSS
2020	580
2021	582
2022	583
2023	585
2024	587

### Pacientes com artrite reumatoide em tratamento com imunobiológicos no SSS



## Incorporação de IGRA no SSS

- Potencial de gerar economia ao sistema de saúde
- R\$ 97,2 mil de economia no quinto ano de análise
- Diminuição no número de casos de TB ativa