



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro

Fernanda Mattos de Souza

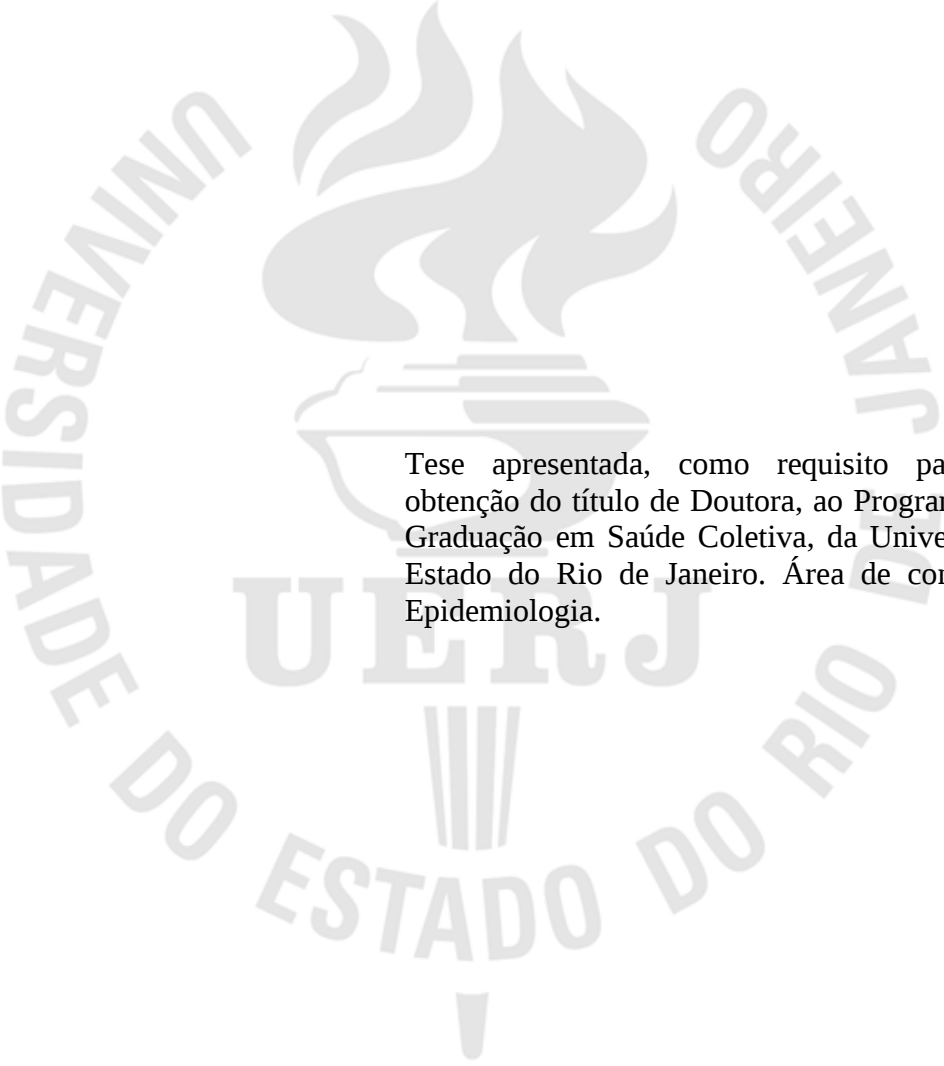
Novas ferramentas para o diagnóstico de infecção latente por
Mycobacterium tuberculosis

Rio de Janeiro

2022

Fernanda Mattos de Souza

Novas ferramentas para o diagnóstico de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Anete Trajman

Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Ewbank Steffen

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

S729 Souza, Fernanda Mattos de

Novas ferramentas para o diagnóstico de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* / Fernanda Mattos de Souza – 2022.
201 f.

Orientadora: Prof.^a Dra. Anete Trajman

Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Ewbank Steffen

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro.

1. Tuberculose Latente - Diagnóstico - Teses. 2. Pessoal de saúde – Teses. 3. Avaliação de tecnologias em saúde – Teses. 4. Análise custo-benefício – Teses. I. Trajman, Anete. II. Steffen, Ricardo Ewbank. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro. IV. Título.

CDU 616.24-002.5

Bibliotecária: Marianna Lopes Bezerra – CRB 7 6386

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Fernanda Mattos de Souza

Novas ferramentas para o diagnóstico de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 26 de agosto de 2022.

Orientador (a): Prof.^a Dra. Anete Trajman
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ
Coorientador (a): Prof. Dr. Ricardo Ewbank Steffen
Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro - UERJ

Banca Examinadora: _____

Prof.^a Dra. Márcia Teixeira Pinto
Fundação Oswaldo Cruz

Prof.^a Dra. Ethel Leonor Noia Maciel
Universidade Federal do Espírito Santo

Prof. Dr. José Ueleres Braga
Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro - UERJ

Prof. Dr. Mario Roberto Dal Poz
Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro - UERJ

Rio de Janeiro
2022

DEDICATÓRIA

A todos (as) os profissionais de saúde que se dedicam a eliminação da tuberculose como um problema de saúde pública no país.

AGRADECIMENTOS

A experiência do doutorado é desafiadora e vivenciá-la enquanto profissional de saúde durante uma pandemia, que nos impôs o isolamento social como medida necessária de mitigação, aumentou o desafio. Quantas adaptações foram necessárias e o projeto de doutorado não ficou fora delas. Apesar do processo da escrita ser solitário, realizar todas essas adaptações longe fisicamente do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/ UERJ) e, conseqüentemente, da companhia diária dos (as) professores e dos (as) colegas de turma não foi fácil; por outro lado, fortaleceu o significado da minha rede de afetos e aproveitarei esse espaço para agradecer e falar um pouco sobre ela.

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, Antônio e Marly, nada disso teria sido possível se não fosse a dedicação e, por muitas vezes, a renúncia de vocês.

André, amor da minha vida, não sou capaz de imaginar o que teria sido dessa experiência sem você ao meu lado. Obrigada pelo apoio, companheirismo, compreensão, cuidado, força para continuar e, por vezes, pelas renúncias que precisou fazer para que eu pudesse chegar até aqui. Esta tese também é uma conquista sua.

Agradeço aos meus sogros, Davi e Creuza, por todo o afeto e cuidado empenhados para que os eventos adversos que surgiram nessa trajetória fossem mitigados.

Thiago Prado, meu amigo, padrinho de casamento e parceiro de pesquisa, muito obrigada por toda a presença e participação durante a construção dessa trajetória.

Prof.^a Ethel, muito obrigada por todas as oportunidades e, especialmente, a de desenvolver o doutorado sob a orientação da Prof.^a Anete em outro programa de pós-graduação.

Prof.^a Anete, minha querida orientadora, a frase dita pela Padmé Amidala no filme Ataque dos Clones que “os mestres olhem mais para os nossos erros do que gostaríamos, mas é assim que amadurecemos” resume o quanto o seu olhar criterioso e atento contribuiu para o meu aprendizado, amadurecimento e crescimento enquanto pessoa e pesquisadora nos últimos seis anos. Muito obrigada por ter sido uma Mestre tão paciente,

perseverante e dedicada. Agradeço também pelas oportunidades. Espero poder continuar aprendendo ao seu lado em projetos futuros.

Prof. Eduardo Faerstein, muito obrigada por ter me recebido no IMS/ UERJ e coorientado nos anos iniciais do doutorado.

Prof. Ricardo Steffen, meu coorientador, muito obrigada pelo conhecimento compartilhado, paciência e solicitude.

Prof.^a Márcia Pinto, sou grata pela oportunidade de ter trabalhado com a senhora. Espero poder estar novamente com a senhora em outros projetos.

Prof.^a Claudete Araújo Cardoso da Universidade Federal Fluminense (UFF) e ao Prof. Paulo Renato Zuquim Antas da FIOCRUZ – RJ, muito obrigada por terem aceitado a parceria proposta inicialmente pela Prof.^a Anete para o desenvolvimento dos dois objetivos iniciais da tese e que precisaram ser adiados devido a pandemia.

Paulinho e Marilza, meus pais cariocas, muito obrigada por todo o amor e cuidado dedicados a mim e ao André.

Agradeço à equipe do Centro de Diagnóstico de Doenças Infecto-parasitárias (CDIP) da cidade de Campos dos Goytacazes – RJ por todo o suporte para que eu pudesse cumprir os créditos do doutorado, pelo companheirismo e pela compreensão.

Agradeço também à equipe da Vigilância Epidemiológica de Campos dos Goytacazes – RJ, onde eu tive a oportunidade de viver a Epidemiologia aplicada aos Serviços do Sistema Único de Saúde em um dos momentos que marcaram a história da nossa humanidade: a pandemia de covid-19. Agradeço, especialmente, à Médica Andreyra e à Enf.^a Roberta pela confiança a mim depositada, ao meu querido amigo Elison por ter compartilhado um pouco da sua longa experiência em vigilância em saúde e da sua maturidade durante conversas vespertinas, Cristiane, Cleila, Samantha, Michele, Kelly, Taís, Talita, Tamires, Iris, M^a Eduarda, Elisângela, Celeste, Francielle, e ao Fábio por todo o conhecimento compartilhado e construído. Além de agradecer também a pessoas queridas, como a Patrícia, a Fabiana, a Marta a Micheline, a Fátima, a Carla e a Margarete por toda a cumplicidade.

Anelise Amoy, minha amiga – irmã com a qual a vida docemente me presenteou. Muito obrigada, amiga querida, por toda a escuta, afeto e cuidado.

Agradeço às minhas amigas queridas com as quais compartilhei uma república onde morei em Campos do Goytacazes-RJ, especialmente durante os anos de 2020 e 2022. Elaine, sua parceria foi ímpar nesses dois anos.

IMS e a UERJ, obrigada por toda a acolhida, por terem sido a minha casa por cinco anos e por terem continuado a resistir (#UERJRESISTE) após tantos ataques. Agradeço aos professores, que mantiveram a dedicação e a excelência de ensino em um dos grandes períodos de crise da universidade, e aos funcionários do programa de pós-graduação: Eliete, Aline, Silvia, Alekssandra, entre outros, por todo o empenho dedicado ao funcionamento do IMS e, por que não, pela paciência. Agradeço, especialmente, à Prof.^a Rosângela Caetano por toda a solicitude e cuidado, ao Prof. Ueleres e ao Prof. Guilherme Werneck pela parceria, e ao Prof. Mario Dal Poz pela disponibilidade.

Agradeço também às minhas amigas queridas: Fernanda Lima, Claudia Miliauskas, Juliana Lignani, Franciely Campos e Luciane Stochero, pelo companheirismo, pela acolhida e pelas horas de estudos compartilhadas no IMS e, por tantas vezes, fora dele.

Turma de mestrado e doutorado de 2017 do IMS/ UERJ, subárea Epidemiologia, muito obrigada por toda a acolhida, parceria e compartilhamento de experiências e conhecimentos, especialmente na sala do café.

Também agradeço aos meus colegas e amigos (as) do Laboratório de Epidemiologia da Universidade Federal do Espírito Santo (LabEpi/ UFES) que contribuíram, ainda precocemente, para a construção dessa trajetória.

Raquel Proença, muito obrigada por todo afeto e suporte para a minha adaptação à cidade e ao IMS.

Periela Vasconcelos, sou grata pela oportunidade que a vida me deu de te conhecer e poder conviver, mesmo que por pouco tempo, com você. Obrigada pela escuta afetuosa e pelo suporte.

Ariane Abreu, muito obrigada por ter me ajudado com os primeiros passos para a construção do conhecimento acerca da realização de avaliações econômicas em saúde.

Agradeço aos meus amigos (as) queridos: Henrique, Gabriel, Luciana, Amanda, Andressa, Flavio, Juliana, Samel, Jovani e ao Sr. Antônio conquistados inicialmente pelo

André e que com muito afeto me acolheram e tornaram a nossa estadia na cidade do Rio de Janeiro ainda mais doce e construtiva.

Por fim, agradeço ao Departamento da Enfermagem do Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. da Universidade Federal do Rio Grande pelo suporte e pela compreensão durante a etapa final de conclusão e apresentação da tese. Também agradeço a equipe de enfermagem do centro obstétrico dessa instituição, especialmente à Enf.^a Maria Elisângela, à Enf.^a Aline, à Enf.^a Angélica e às Técnicas em Enfermagem Angélica, Raquel Hammes, Franciene, Luciana Vieira, Cléria, Suzana e Ana Carolina por toda acolhida, escuta sensível e suporte.

A certeza

De tudo, ficaram três coisas:

A certeza de que estamos sempre começando.

A certeza de que precisamos continuar.

A certeza de que seremos interrompidos antes de terminar.

Portanto devemos:

Fazer da interrupção um caminho novo.

Da queda um passo de dança.

Do medo, uma escada.

Do sonho, uma ponte.

Da procura, um encontro.

Fernando Pessoa

RESUMO

SOUZA, Fernanda Mattos de. **Novas ferramentas para o diagnóstico de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis***. 2022. 201 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Esta tese objetivou identificar estratégias de triagem para infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) – ILTB em profissionais de saúde que viabilizem o uso mais eficiente dos recursos disponíveis. No Brasil, recomenda-se que os profissionais de saúde, um dos grupos de risco para a ILTB, realizem triagem periódica para detecção da infecção e aqueles que apresentarem conversão aos testes de diagnóstico, indica-se o tratamento preventivo da tuberculose (TB) – TPT uma vez que pessoas com conversão recente apresentam elevada chance de progressão para a doença. Desenvolvemos, no primeiro artigo, um modelo preditivo para identificar profissionais de saúde com maior probabilidade de resultado negativo para dois testes de diagnóstico da ILTB a partir de uma análise secundária de dados publicados anteriormente de 708 profissionais de saúde da atenção primária, de cinco capitais brasileiras, submetidos à prova tuberculínica (PT) e ao Quantiferon®-TB Gold in-tube (QFT-IT®). Construímos um modelo preditivo utilizando árvore de classificação e regressão (CART, *classification and regression tree*). A avaliação do desempenho foi realizada por meio da análise *receiver operating characteristics* (ROC) e *area under the curve* (AUC). Utilizou-se o mesmo banco de dados para validação cruzada do modelo. Entre os 708 profissionais de saúde, 247 (34,9%) apresentaram resultado negativo para os testes. A CART identificou que os médicos e agentes comunitários de saúde apresentaram chances duas vezes maior de testes negativos (probabilidade = 0,60) do que os enfermeiros e técnicos/auxiliares de enfermagem (probabilidade = 0,28) naqueles com menos de 5,5 anos de atuação na atenção primária. Na validação cruzada, a acurácia do modelo preditivo foi de 68% [intervalo de confiança de 95% (IC95%) 65 – 71], AUC de 62% (IC95% 58 – 66), especificidade de 78% (IC95% 74 – 81) e sensibilidade de 44% (IC95% 38 – 50). Apesar do baixo poder preditivo do modelo, a CART permitiu identificar subgrupos com maior probabilidade de terem ambos os testes negativos. No segundo artigo, analisou-se a razão de custo-efetividade de dois testes de sensibilidade cutânea baseados em antígenos específicos do Mtb -Diaskintest® e C-TST® - e a do QFT-Plus® para o diagnóstico da ILTB comparadas com a estratégia diagnóstica atual (PT) entre profissionais de saúde. Desenvolveu-se um modelo analítico de decisão, representado por coorte hipotética de 100.000 profissionais de saúde, de ambos os sexos, com resultado negativo para a PT no ano anterior, horizonte temporal de cinco anos, na perspectiva do Sistema Único de Saúde. Avaliaram-se três regimes de tratamento para a ILTB: três meses de doses semanais de rifapentina (900 mg) e isoniazida (900 mg) (3HP), seis e nove meses de doses diárias de isoniazida (300 mg) (6H e 9H, respectivamente). Aplicou-se taxa de desconto de 5% na efetividade, medida em casos de TB ativa evitados, e nos custos das estratégias de triagem e de tratamento avaliados, estimados em dólares americanos (US\$) com taxa média anual de 2021 de acordo com o Banco Central (US\$ 1 = 5,39 reais). Foram realizadas análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística. Os testes Diaskintest®, C-TST® e QFT-Plus® apresentam maior especificidade (0,98, 0,98 e 0,97, respectivamente). Os custos com QFT-Plus® foram maiores devido aos equipamentos, mão de obra e ao custo do kit. O Diaskintest® foi o teste mais econômico (US\$ 7.042,

US\$ 5.781 e US\$ 18.892 por caso de TB ativa evitado para os regimes de tratamento com 3HP, 6H e 9H, respectivamente), inclusive nas análises de sensibilidade. No cenário nacional, o Diaskintest® foi o teste de melhor custo-efetividade para avaliação anual dos profissionais de saúde.

Palavras-chave: Tuberculose Latente. Teste de Diagnóstico. Profissionais de Saúde. Árvores de Decisões. Avaliação de Tecnologias em Saúde. Análise de Custo-efetividade.

ABSTRACT

SOUZA, Fernanda Mattos de. **New tools for the diagnostics of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection.** 2022. 201 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

This thesis aimed to identify screening strategies for tuberculosis infection (TBI) in healthcare workers (HCW) that enable the most efficient use of available resources. Investigation of TBI in HCWs is recommended in Brazil as part of the worker's pre-employment and periodic (annual) health visits. HCWs with a first tuberculin skin test (TST) induration < 10 mm are invited to repeat the test in one to three weeks to assess the booster effect (induration size increment of 10 mm). Those with a persistent TST < 10 mm will undergo a one-step TST every 12 months. TPT is recommended when conversion (10 mm increment over latest induration size) occurs. We developed, in the first manuscript, a predictive model to identify HCWs best targeted for TBI screening. We carried out a secondary analysis of previously published results of 708 HCWs working in primary care services in five Brazilian State capitals who underwent two TBI tests: tuberculin skin test and Quantiferon®-TB Gold in-tube. We used a classification and regression tree (CART) model to predict HCWs with negative results for both tests. The performance of the model was evaluated using the receiver operating characteristics (ROC) curve and the area under the curve (AUC), cross-validated using the same dataset. Among the 708 HCWs, 247 (34.9%) had negative results for both tests. CART allowed us to identify that physicians or a community health agents were twice more likely to be uninfected (probability = 0.60) than registered or aid nurse (probability = 0.28) when working less than 5.5 years in the primary care setting. In cross validation, the predictive accuracy was 68% [95% confidence interval (95%CI): 65 – 71], AUC was 62% (95%CI 58 – 66), specificity was 78% (95%CI 74 – 81), and sensitivity was 44% (95%CI 38 – 50). Despite the low predictive power of this model, CART allowed to identify subgroups with higher probability of having both tests negative. In the second manuscript, we analyzed the cost-effectiveness of two TB antigen-based skin tests (TBST) using the recombinant ESAT-6 and CFP-10 immunogens (Diaskintest® and C-TST®) and of QFT-Plus® for TBI diagnosis compared with the current standard of care, TST, among HCWs in Brazil. A state-transition Markov model was created, simulating a cohort of 100,000 HCWs (five annual cycles) for TBI treatment scenarios with 3 months of weekly doses of rifapentine (900 mg) and isoniazid (900 mg) (3HP). We adopted the Brazilian public health system perspective. Effects [tuberculosis disease (TBD) averted] and costs for screening and treating TBI were discounted at 5%. Incremental cost-effectiveness per TBD averted was calculated. Hypothetical cohort of 100,000 HCWs of both sexes with a negative result of TST in the previous year. Diaskintest®, C-TST® and QFT-Plus® tests have higher specificity (0.98, 0.98 and 0.97, respectively). Costs with QFT-Plus® were higher due to equipment, human labor and cost of the kit by test. Diaskintest® was the most cost-effective test (US\$ 7,042, US\$ 5,781, and US\$18,892 per case of TBD averted for the 3HP, 6H, and 9H treatment regimens, respectively), including sensitivity analyses. In the Brazilian scenario, Diaskintest® is the most cost-effective test for sequential testing of HCWs.

Keywords: Latent Tuberculosis. Healthcare Workers. Decision Trees. Health Technology. Economic Evaluations.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	História natural da infecção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	25
Figura 2 –	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> em baciloscopia (coloração de Ziehl–Neelsen positiva com evidência da disposição de crescimento em cadeias paralelas formando cordões - expressão do fator corda).....	26
Figura 3 –	Representação esquemática do envelope do <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	28
Figura 4 –	Gradiente da infecção e doença por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	32
Figura 5 –	Progressão da infecção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	33
Figura 6 –	Representação esquemática do QIArearch QuantiFERON-TB® (QIArearch QFT).....	46
Figura 7 –	Modelo genérico para a cascata de cuidados da tuberculose ativa.....	50
Figura 8 –	Estratégias para (a) eliminar a TB (<1 caso por um milhão de pessoas por ano) e para (b) aproximar-se da fase de eliminação (<10 mortes por um milhão de pessoas por ano ou <1 morte por 100 mil pessoas por ano) em um país hipotético com alta incidência da doença e com a epidemia controlada de forma ineficaz (detecção de 65% dos casos e 70% de cura) e uma incidência inicial estável de 1.100 casos e 200 mortes por um milhão de pessoas por ano, próximo da média global em 2010.....	53
Figura 9 –	Perdas e desistências em cada etapa da cascata de cuidados da ILTB.	55
Figura 10 –	Classificações de risco para diferentes serviços de saúde e frequência recomendada para a realização de triagem para infecção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (ILTB) entre profissionais de saúde nos Estados Unidos da América.....	56
Figura 11 –	Classificação de risco para estabelecimentos de saúde no Canadá.....	57
Figura 12 –	Categorias de risco para atividades realizadas por profissionais de saúde no Canadá.....	58
Figura 13 –	Ilustração das sete etapas para o desenvolvimento de um modelo preditivo proposto por Steyerberg e Vergouwe (2014).....	64

Figura 14 –	Diagrama simplificado dos principais estados de saúde do modelo de Markov utilizado por Perio e colaboradores (2009). As setas indicam a direção na qual o profissional de saúde pode passar de um estado de saúde para outro a cada ano.....	69
Figura 15 –	Diagrama simplificado dos principais estados de saúde do modelo de Markov utilizada por Kowada e colaboradores (2014). As setas indicam a direção na qual o profissional de saúde pode passar de um estado de saúde para outro a cada ano.....	70
Figura 16 –	Diagrama simplificado dos principais estados de saúde do modelo de Markov utilizada por Nettleman e colaboradores (1997). As setas indicam a direção na qual o profissional de saúde pode passar de um estado de saúde para outro a cada ano.....	73

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Populações com indicação de tratamento preventivo para infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> – ILTB.....	44
Quadro 2 – Tipos e características de quatro avaliações econômicas completas.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	Agente comunitário de saúde
AG	Arabinogalactana
AIDS	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AUC	<i>Area under curve</i>
BAAR	Bacilos álcool-ácido resistentes
Bagging	<i>Bootstrap aggregating</i>
BCG	Bacilo <i>Calmette-Guérin</i> , variante atenuada do <i>Mycobacterium bovis</i>
CART	<i>Classification and regression trees</i>
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CFP-10	<i>Culture filtrate protein 10</i>
CHA	<i>Community health agents</i>
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
CM	<i>Cell membrane</i>
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
covid-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CP	<i>Complexity parameter</i>
DAT	<i>Diacyltrehalose</i>
DILI	<i>Drug-induced liver injury</i>
DOT	<i>Directly observed therapy</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ELISPOT	<i>Enzyme-linked immune absorbent spot</i>
ESAT-6	<i>Early secretory antigenic target 6</i>
GBM	<i>Gradient boosting machine</i>
GDF	<i>Global Drug Facility</i>
GLM	<i>Generalized linear model</i>
HCW	<i>Healthcare workers</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IC	Intervalo de confiança
ICER	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>
IFN- γ	Interferon-gama
IGRA	<i>Interferon-gamma release assays</i>
ILTB	Infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
IL-TB	Sistema de informação para notificação e registro da ILTB
INATA	Infecção e adoecimento por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> em profissionais de saúde da atenção básica
IPCA	Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo
LAM	Lipoarabinomanana

LF-LAM	<i>Lateral flow urine lipoarabinomannan assay</i>
LM	<i>Lipomanana</i>
LMIC	<i>Low and middle-income countries</i>
MA	<i>Mycolic acid</i>
Man-LAM	<i>Mannose-capped lipoarabinomannan</i>
MARS	<i>Multivariate adaptive regression splines</i>
MD	<i>Medical doctor</i>
MDR-TB	<i>Multidrug-resistant tuberculosis</i>
ml	<i>mililitro</i>
mmpI	<i>Mycobacterial membrane protein large</i>
MoH	<i>Ministry of Health</i>
MSF	<i>Médicos Sem Fronteiras</i>
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NTP	<i>National Tuberculosis Program</i>
OMS	<i>Organização Mundial de Saúde</i>
ONG	<i>Organização Não Governamental</i>
ONU	<i>Organização das Nações Unidas</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PAT	<i>Poliacyl trehalose</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PDIM	<i>Phthiocerol dimycocerosate</i>
PET-CT	<i>Positron emission tomography–computed tomography</i>
PG	<i>Peptideoglicano</i>
PGL	<i>Phenolic glycolipids</i>
PHA	<i>Phytohaemagglutinin</i>
PIM	<i>Phospho-myo-inositol-dimannoside</i>
PLH	<i>People living with HIV infection</i>
PLR	<i>Positive likelihood ratio</i>
PPD Rt-23	<i>Purified Protein Derivatite, Reset Tuberculin, 23: número da partida</i>
PPV	<i>Positive predictive value</i>
NPV	<i>Negative predictive values</i>
PT	<i>Prova tuberculínica</i>
PVHIV	<i>Pessoas que vivem com HIV</i>
QALY	<i>Quality-adjusted life years</i>
QFT	<i>QuantiFERON-TB</i>
QFT-IT	<i>QuantiFERON TB Gold in-tube</i>
QFT-Plus	<i>QuantiFERON-TB Gold Plus</i>
RCEI	<i>Razão de custo-efetividade incremental</i>
RCT	<i>Randomized controlled trials</i>
RIF	<i>Rifampicina</i>
RN	<i>Registered nurse</i>

RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
RR	<i>Relative risk</i>
RT-PCR	<i>Real-time polymerase chain reaction</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS
SL	<i>Sulphoglycolipid</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TBD	<i>Tuberculosis disease</i>
TBDR	Tuberculose drogarresistente
TBI	<i>Tuberculosis infection</i>
TB-LAMP	<i>Loop-mediated isothermal amplification test</i>
TBST	<i>Tuberculosis antigen-based tests</i>
TC	Tomografia computadorizada
TDM	<i>Trehalose dimycolate</i>
TDO	Tratamento diretamente observado
TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Transaminase glutâmica pirúvica
TNA	<i>Technical nurse assistants</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis fator-α</i>
TPT	Tratamento de prevenção da tuberculose
TST	<i>Tuberculin skin testing</i>
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
UI	Unidades internacionais
UN HLM	<i>United Nations High-Level Meeting</i>
UR	<i>Uncertainty range</i>
VIF	<i>Variance inflation factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
XDR-TB	<i>Extensively drug-resistant TB</i>
3HP	<i>Three months of weekly doses of 900 mg rifapentine and 900 mg isoniazid</i>
4R	Doses diárias de rifampicina (300 mg) por quatro meses
6H	<i>Six months of daily doses of 300 mg isoniazid</i>
9H	<i>Nine months of daily doses of 300 mg isoniazid</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
×	Multiplicação
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
ml	Mililitro

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	19
1	REVISÃO DA LITERATURA.....	22
1.1	Breve história da tuberculose.....	22
1.2	Transmissão da infecção por Mycobacterium tuberculosis.....	24
1.3	Agente etiológico da tuberculose.....	25
1.4	Fatores de virulência do Mycobacterium tuberculosis.....	29
1.5	Gradiente da infecção por Mycobacterium tuberculosis.....	31
1.5.1	<u>Tuberculose primária.....</u>	<u>33</u>
1.5.2	<u>Infecção latente por Mycobacterium tuberculosis (ILTB).....</u>	<u>34</u>
1.5.3	<u>Infecção incipiente e doença subclínica por Mycobacterium tuberculosis..</u>	<u>35</u>
1.5.4	<u>Tuberculose pós-primária.....</u>	<u>36</u>
1.6	Diagnóstico da tuberculose.....	38
1.6.1	<u>Diagnóstico da tuberculose ativa.....</u>	<u>38</u>
1.6.2	<u>Diagnóstico da infecção latente por Mycobacterium tuberculosis (ILTB)..</u>	<u>41</u>
1.7	Aspectos epidemiológicos e eliminação da tuberculose.....	48
1.8	Profissionais de saúde e a tuberculose.....	53
1.9	Modelos preditivos e a tuberculose.....	58
1.10	Avaliações econômicas em saúde, testes de diagnóstico da ILTB e profissionais de saúde.....	65
2	JUSTIFICATIVA.....	76
3	HIPÓTESES.....	78
4	OBJETIVOS.....	79
4.1	Objetivo geral.....	79
4.2	Objetivos específicos.....	79
5	MÉTODOS.....	80
5.1	Primeiro artigo.....	80
5.1.1	<u>Desenho do estudo e fonte de dados.....</u>	<u>80</u>
5.1.2	<u>Local e população do estudo.....</u>	<u>81</u>
5.1.3	<u>Variáveis do banco de dados.....</u>	<u>82</u>
5.1.4	<u>Modelo preditivo.....</u>	<u>84</u>

5.1.5	<u>Análises estatísticas.....</u>	84
5.1.6	<u>Apresentação dos resultados.....</u>	86
5.2	Segundo artigo.....	87
5.2.1	<u>Tipo de estudo.....</u>	87
5.2.2	<u>População de referência.....</u>	87
5.2.3	<u>Perspectiva do estudo, horizonte temporal, taxa de desconto, medida de efetividade e de custo.....</u>	87
5.2.4	<u>Condutas clínicas.....</u>	88
5.2.5	<u>Cenários avaliados.....</u>	88
5.2.6	<u>Estratégias sob comparação.....</u>	89
5.2.7	<u>Estrutura do modelo.....</u>	89
5.2.8	<u>Parâmetros do modelo.....</u>	90
5.2.9	<u>Medida de custo-efetividade.....</u>	97
5.2.10	<u>Análise de sensibilidade.....</u>	97
5.2.11	<u>Pressupostos do modelo.....</u>	99
5.2.12	<u>Limiar de disposição a pagar.....</u>	100
5.3	Aspectos éticos.....	101
6	PRIMEIRO ARTIGO.....	102
6.1	Material suplementar do primeiro artigo.....	118
7	SEGUNDO ARTIGO.....	124
7.1	Material suplementar do segundo artigo.....	156
	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	183
	REFERÊNCIAS.....	186
	ANEXO - Autorização pela Revista Brasileira de Epidemiologia para a reprodução do artigo “<i>Classification and regression trees for predicting the risk of a negative test result for tuberculosis infection in Brazilian healthcare workers: a cross-sectional study</i>” na tese.....	201

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa transmitida por via aérea de uma pessoa portadora da forma pulmonar ou laríngea, que elimina gotículas contendo o agente etiológico denominado *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) no ambiente, por exalação de aerossóis oriundos da tosse, fala ou espirro. Até a pandemia do novo coronavírus (covid-19, sigla em inglês para *coronavirus disease* 2019), a TB era a principal causa de morte por um único agente infeccioso, causando mais mortes do que a infecção por HIV/aids (WHO, 2021a). Várias estratégias são necessárias para alcançar os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas em conjunto com os da Estratégia END TB da Organização Mundial de Saúde - OMS de acabar com a epidemia global de TB até 2035 (UNITED NATIONS, 2015; UPLEKAR et al., 2015) e eliminar a doença como problema de saúde pública até 2050. Abordar a infecção latente por Mtb (ILTb), o que inclui o fornecimento de tratamento preventivo da tuberculose (TPT) para as pessoas com alto risco de evolução para a doença, é uma das ações-chave para atingir esse objetivo (DYE et al., 2013; UNITED NATIONS, 2018).

Seguindo as recomendações da *United Nations High-Level Meeting* (UN HLM) de 2018, o Brasil implementou um programa de ampliação do TPT com várias etapas: treinamento de profissionais de saúde a partir de 2018, implementação de uma vigilância informatizada do TPT no mesmo ano a partir do preenchimento da ficha de notificação das pessoas em tratamento, padronizada pelo Ministério da Saúde, incorporação do teste QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus®) (Qiagen, Hilden, Alemanha) para pessoas vivendo com infecção por HIV (PVHIV), contatos de 2 a 10 anos e candidatos a transplante em 2021, e a recomendação do esquema 3HP (doses semanais de 900 mg de rifapentina e 900 mg de isoniazida por 3 meses) como primeira escolha para o TPT. Desde 2010, o TPT é recomendado para todos os contatos de pessoas com TB ativa, independentemente da idade, com resultado positivo para a prova tuberculínica (PT) e uma radiografia de tórax sem alterações sugestivas para a doença,

Os profissionais de saúde, especialmente em países com alta incidência de TB (APRIANI et al., 2019), são uma das populações maior risco para a ILTB (APRIANI et al., 2019; UDEN et al., 2017) e um grupo-alvo para TPT no Plano Brasileiro de Eliminação da TB (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a); devem ser submetidos a triagem para TB ativa e ILTB regularmente, e aqueles que converterem devem fazer TPT (WHO, 2021b). Apesar disso, perdas na cascata de cuidados da ILTB são frequentes, especialmente entre aqueles com vacinação prévia com Bacilo Calmette-Guérin (BCG), que são mais propensos a recusar o TPT

(SHUKLA et al., 2002; XU; SCHWARTZMAN, 2010); além das perdas pré-tratamento, como acesso aos testes de diagnósticos (ALSDURF et al., 2016).

O objetivo desta tese foi o de avaliar estratégias de triagem para a ILTB em profissionais de saúde.

Estrutura do trabalho

No Capítulo 1 são apresentados alguns conceitos fundamentais necessários para o entendimento da tese e a revisão da literatura sobre o tema.

No Capítulo 2 é apresentada a justificativa para a realização da tese.

No Capítulo 3 e 4 são apresentadas as hipóteses e os objetivos da tese, respectivamente.

No Capítulo 5 são apresentados os métodos que foram divididos em duas partes: a primeira é referente ao primeiro artigo publicado na Revista Brasileira de Epidemiologia em 2021 (doi: <https://doi.org/10.1590/1980-549720210035>) cuja reprodução na tese foi autorizada (Anexo); e a segunda é para o segundo artigo proposto.

No Capítulo 6 e 7 são apresentados os resultados do trabalho no formato de dois artigos científicos com os respectivos materiais suplementares.

No Capítulo 8 é apresentada uma discussão com as considerações finais da tese e sugestões para trabalhos futuros.

CAPÍTULO 1

What we know is a drop, what we ignore is an ocean.

Sir Isaac Newton

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Breve história da tuberculose

A TB é uma antiga doença originada de um organismo progenitor para todas as cepas de micobactérias há milhões de anos na África Oriental (BARBERIS et al., 2017) e, desde então, causa infecções endêmicas e epidemias que se distribuem globalmente (BARBERIS et al., 2017; WHO, 2021a).

Na Grécia Antiga, Hipócrates (460 aC – 370 aC) descreveu a TB como uma doença fatal, principalmente em adultos jovens e definiu os sintomas e as lesões pulmonares características (DANIEL THOMAS M, 2006; HERZOG, BASEL, 2003). Nesse mesmo período, Isocrates (436 aC - 338 aC) foi o primeiro autor a supor que a TB era uma doença infecciosa (BARBERIS et al., 2017).

Durante a Renascença, Francis Sylvius (1614-1672) ilustra a descrição patológica e anatômica da doença em sua obra “*Opera Medica*”, na qual descreve os tubérculos e a progressão destes para abscessos, cavidades e empiema nos pulmões e em outros órgãos de pessoas com a doença (SAEED, 2006).

No século XVIII, durante a Revolução Industrial, as condições sociais desfavoráveis, como ambientes de trabalho insalubres, alojamentos mal ventilados e superlotados, saneamento insuficiente, desnutrição e outros fatores de risco, estavam intimamente associados à doença (FRITH, 2014). A TB tornou-se epidêmica na Europa Ocidental, mais uma vez principalmente entre os jovens, com uma taxa anual de mortalidade de 900 óbitos por 100 mil habitantes (BARBERIS et al., 2017). Na época, as taxas de mortalidade em Londres, Estocolmo e Hamburgo eram similares: 800–1000 por 100 mil por ano. Nesse período, a TB ficou conhecida como a peste branca, devido à palidez decorrente da anemia observada nos indivíduos acometidos (DANIEL THOMAS

M, 2006).

O século XIX caracterizou-se por vários avanços na pesquisa sobre TB. Em 1843, Philipp Friedrich Hermann Klencke (1813-1881), um médico alemão, inoculou material de um tubérculo com sucesso em coelhos e, em 1844, Friedrich Gustav Jakob Henle (1809-1885), um patologista alemão, postulou que a TB era infecciosa, o que culminou na descoberta da bactéria *Mtb* por Robert Koch (1843–1910). Em 1905, Carl Flügge (1847-1923), propôs que os bacilos do *Mtb* presentes em gotículas de tosse poderiam transmitir a infecção (HERZOG, BASEL, 2003). Contudo, apenas no século XX demonstrou-se de forma conclusiva que a TB era transmitida pela inalação de gotículas de ar contaminado (THOMAS M DANIEL, 2000). Mesmo diante de tantos avanços, a TB durante esse período ainda era definida como doença sem cura (HERZOG, BASEL, 2003).

Em 1854, Hermann Brehmer, um estudante de botânica com diagnóstico de TB, relatou em tese de doutorado a sua cura da doença depois de uma viagem para as montanhas do Himalaia (DANIEL, 2011). Posteriormente, ele fundou uma instituição em Gorbersdorf na Alemanha, cidade montanhosa situada em uma floresta, com o objetivo de proporcionar o ambiente identificado como aquele com condições favoráveis para curar pessoas com TB: ar fresco contínuo e boa nutrição. Instituições conhecidas como sanatórios foram construídas com a mesma configuração e abrigaram muitas pessoas com TB nas décadas subsequentes (BARBERIS et al., 2017).

Posteriormente, foram desenvolvidas a prova tuberculínica (PT) por Clemens Peter von Pirquet (1874 – 1929) e Charles Mantoux (1877 – 1947) e a vacina por Léon Charles Albert Calmette (1863 – 1933) e Jean-Marie Camille Guérin (1872 – 1961) com o bacilo que foi chamado de BCG. A estreptomicina foi descoberta por Selman Abraham Waksman (1888 – 1973) que juntamente com o ácido para-amino-salicílico (PAS) foram os primeiros fármacos efetivos no tratamento da TB ativa. O PAS foi desenvolvido pelo bioquímico sueco, Jörgen Lehmann (BARNES; DAVIES; GORDON, 2008). Waksman recebeu o prêmio Nobel em 1952 por sua descoberta (DANIEL THOMAS M, 2006). A princípio, identificou-se que quando as drogas eram utilizadas em monoterapia, a resistência micobacteriana surgia em três meses. Em seguida, ao combinar o tratamento utilizando estreptomicina e o PAS, observou-se que não houve ocorrência de resistência, embora os efeitos adversos fossem comuns (HONG KONG TUBERCULOSIS TREATMENT SERVICES/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL, 1976). A

descoberta de outras terapias combinadas, como isoniazida (INH) (1952), pirazinamida (PZA) (1962), etambutol (EMB) (1962) e rifampicina (RIF) (1969), levou a regimes mais bem tolerados e mais curtos, que seguem sendo a primeira linha de tratamento da TB (WHO, 2022a).

Atualmente, a TB permanece como um grande problema de saúde pública. A pandemia de covid-19 reverteu anos de progresso na prestação de serviços essenciais para o controle da TB e redução da carga da doença. O maior impacto foi a queda global no número de pessoas recém-diagnosticadas com a doença por redução do acesso ao diagnóstico e tratamento, o que resultou em um aumento nas mortes pela doença (WHO, 2021a).

1.2 Transmissão da infecção por *Mycobacterium tuberculosis*

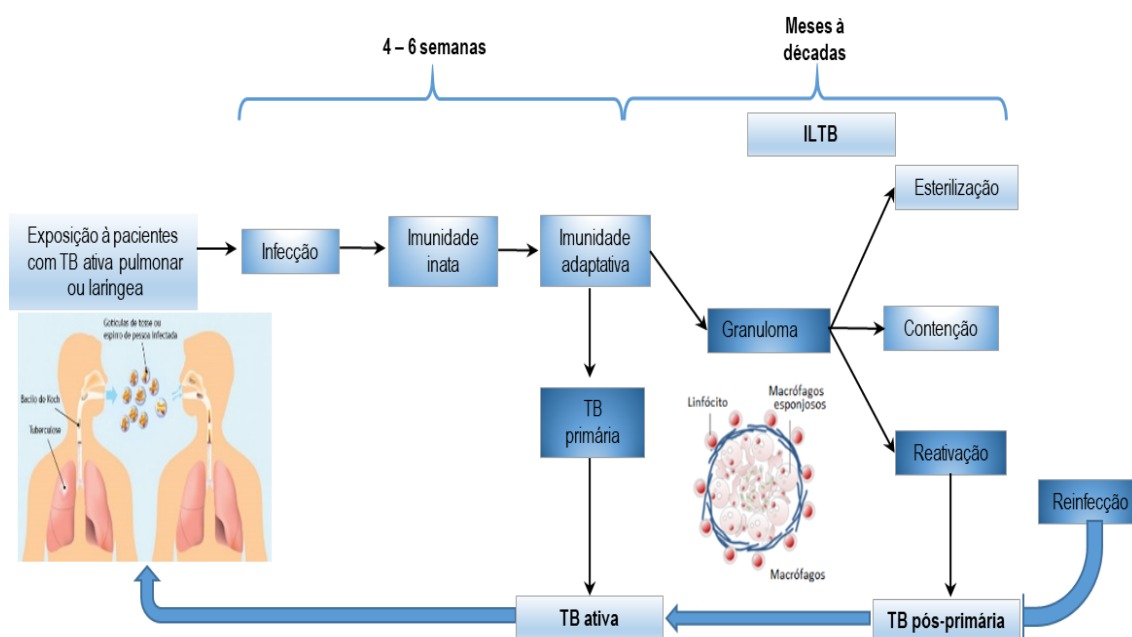
A TB é uma doença infecciosa cujo agente etiológico é o Mtb (HERZOG, BASEL, 2003). A transmissão ocorre principalmente por via aérea, facilitada pela aglomeração humana. Por ser um microrganismo aeróbio estrito, alcança os pulmões e aí se localiza preferencialmente, pois a presença de oxigênio favorece sua multiplicação e a ligação do órgão com o meio externo facilita sua transmissão. A fala, o espirro e, principalmente, a tosse de um doente com TB pulmonar ativa ou laríngea lançam no ar gotículas contaminadas de tamanhos variados e apenas aquelas com diâmetro de 2 a 10 μm (Núcleos de Wells), com poucos bacilos (1 ou 2), conseguem alcançar os bronquíolos e alvéolos pulmonares (FRIEDEN et al., 2003).

Após inalados, os bacilos começam a se replicar dentro dos macrófagos alveolares (FRIEDEN et al., 2003). Quando a TB pulmonar ativa se desenvolve no novo hospedeiro e o Mtb é detectado na amostra de escarro por baciloscopia ou cultura, o ciclo de transmissão é concluído (Figura 1).

Cada paciente com baciloscopia positiva infecta em média 10 indivíduos por ano (SEPKOWITZ, 1996); cerca de 1 a 5% dos indivíduos expostos desenvolvem a TB ativa logo após à exposição (TB primária) e 10 a 30% tornam-se infectados (ILTB) (FOX et al., 2013). Dentre aqueles com a ILTB, em torno de 5-15% desenvolverão a doença ao longo da vida (SUTHERLAND, 1966 apud MENZIES et al., 1999, p. 271), com maior

risco nos primeiros 2-5 anos após a infecção (CARDONA, 2016). Pacientes portadores apenas de focos extrapulmonares, como nos gânglios linfáticos, ossos, rins e cérebro, não são capazes de transmitir a doença (GRZYBOWSKI S; BARNETT GD; STYBLO K, 1975).

Figura 1 - História natural da infecção por *Mycobacterium tuberculosis*.



Legenda: TB- tuberculose; ILTB – infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* .

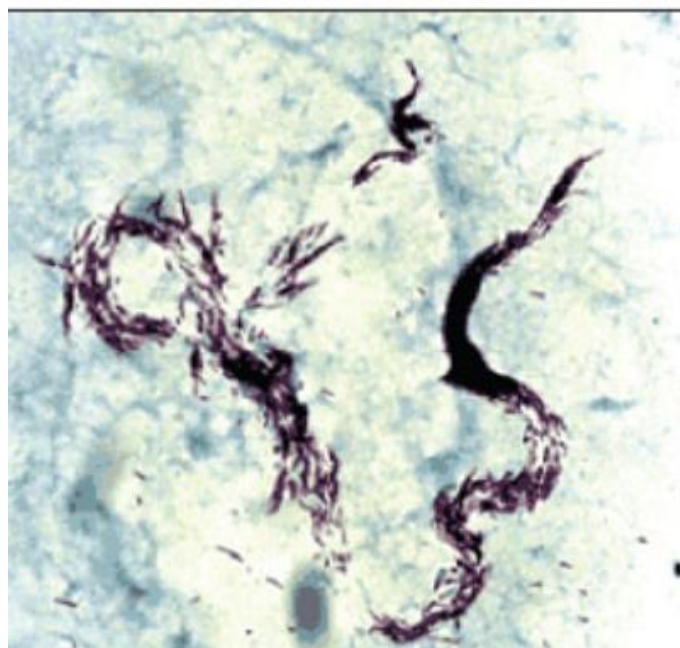
Fonte: a autora, 2019.

1.3 Agente etiológico da tuberculose

O Mtb pertence ao gênero *Mycobacterium*, família *Mycobacteriaceae*, subordem *Corynebacteriaceae*, ordem *Actinomycetales* (WILDNER et al., 2011). O complexo *M. tuberculosis* inclui as espécies: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. microti* e *M. pinnipedii*. Entretanto, no homem, a doença é quase exclusivamente causada por Mtb, embora as espécies *M. africanum* e *M. bovis*, também possam causar TB (SOINI; MUSSER, 2001). Apresenta-se na forma de um bacilo reto ou ligeiramente curvo com dimensões que variam entre 0,2 e 0,6 micrômetros (μ) de

largura por 1 e 10 μ de comprimento com e sem flagelo. Não produzem toxinas, não formam esporos e possuem longos períodos de duplicação (16 a 20 horas) (FOCACIA; VERONESI, 2010; TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, 2000). É um microrganismo aeróbio estrito, considerado intracelular facultativo por sua capacidade de multiplicar-se e sobreviver no interior de células fagocitárias. Essa espécie apresenta a propriedade morfotintorial da álcool-ácido resistência, pois, quando corado à quente com fucsina fenicada de Ziehl ou a frio com auramina, retém os corantes após lavagens com soluções de álcool e ácido (propriedade utilizada na coloração de Ziehl-Neelsen) (Figura 2) (TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, 2000).

Figura 2 - *Mycobacterium tuberculosis* em baciloscopia (coloração de Ziehl–Neelsen positiva com evidência da disposição de crescimento em cadeias paralelas formando cordões - expressão do fator corda).



Fonte: retirado de (COELHO; MARQUES, 2005).

Outra característica é o agrupamento dos bacilos formando ramos alongados, conhecidos como cordas. Isso ocorre pela presença de ésteres de trealose - dimicolato de 6,6'-trealose, denominado fator corda (Figura 2) (LEE W. RILEY, 2006). A observação de cordas ao exame microscópico (baciloscopia) indica que se trata de bactéria do

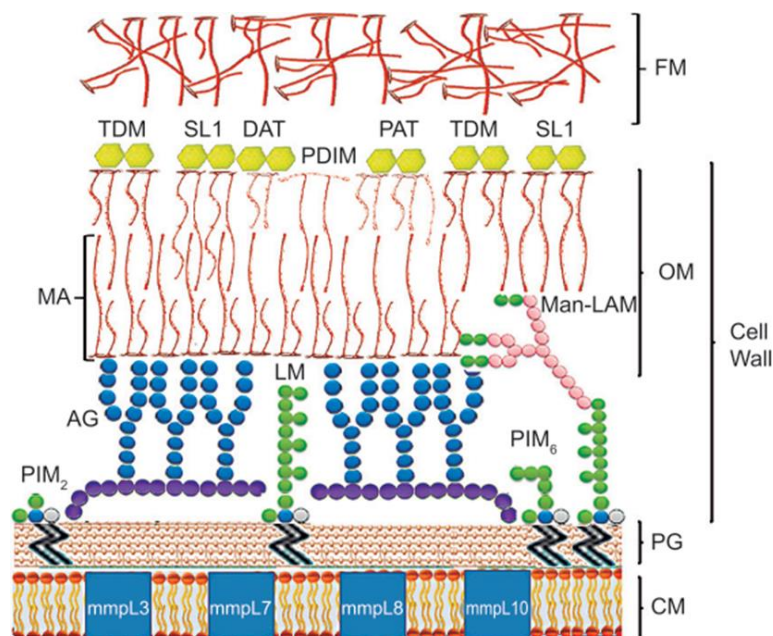
complexo *M. tuberculosis*.

As micobactérias possuem um envelope celular composto por membrana plasmática, parede celular e uma cápsula externa (Figura 3). A membrana plasmática é composta por fosfolípidos que são compartilhados pela família Actinomycetales. A parede celular é complexa, rica em lipídios e recoberta por uma espessa camada de peptideoglicano. A cápsula externa não está bem delimitada das outras camadas, embora represente o conjunto de componentes do envelope do Mtb (GUENIN-MACÉ; SIMÉONE; DEMANGEL, 2009).

A membrana plasmática é composta principalmente de fosfolipídios e proteínas (GUENIN-MACÉ; SIMÉONE; DEMANGEL, 2009). Nela estão ancorados alguns glicolipídios tais como fosfatidilinositol, manosídeos, lipomanana (LM) e lipoarabinomanana (LAM), os quais se estendem até o exterior da parede celular. Na camada de peptideoglicanos (PG) está ligado o polissacarídeo ramificado arabinogalactana (AG), e nestes os lipídios, glicolipídios e peptideoglicanos adicionais (Figura 3) (GILLERON et al., 2001).

A parede celular, típica de uma bactéria gram-positiva, é composta por uma camada interna e uma camada externa. A camada interna de PG confere forma e integridade estrutural à bactéria, encontra-se ligada de forma covalente a um polissacarídeo ramificado, a AG, esterificada em sua porção externa com ácidos graxos de alto peso molecular, os ácidos micólicos. A camada externa é recoberta por lipídeos livres, como *phosphatidylinositol mannosides* (PDIM), glicolipídios fenólicos (P, sigla em inglês para *phenolic glycolipids*), olipeptídeos e lipoproteínas. Além disso, também estão presentes de forma intercalada proteínas, *phospho-myo-inositol-dimannoside* (PIMs), LM e LAM (BRENNAN, 2003).

Figura 3 - Representação esquemática do envelope do *Mycobacterium tuberculosis*.



Legenda - TDM: *trehalose dimycolate*; SL-1: *sulphoglycolipid*; DAT: *diacyltrehalose*; PDIM: *phthiocerol dimycocerosate*; PAT: *poliacyl trehalose*; MA: *mycolic acid*; Man-LAM: *mannose-capped lipoarabinomannan*; LM: *lipomannan*; PIM: *phospho-myo-inositol-dimannoside*; PIM₆: *phospho-myo-inositol-hexamannoside*; PG: *peptidoglycan*; CM: *cell membrane*; mmpL: *mycobacterial membrane protein large*.

Fonte: retirado de (QUEIROZ et al., 2017).

Os lipídios constituem cerca de 40% do peso da parede celular do Mtb e, consequentemente, grande parte do genoma bacteriano é dedicada à biossíntese e degradação desses compostos (QUEIROZ et al., 2017). Essa característica confere ao microrganismo uma barreira hidrofóbica que resiste à desidratação, à descoloração por álcool e ácido e a diversos agentes químicos e antibióticos, além de desempenhar um papel importante para a virulência e viabilidade do Mtb (KORF et al., 2005; QUEIROZ et al., 2017).

A cápsula externa é constituída principalmente por proteínas, polissacarídeos e pequenas quantidades de lipídios (GUENIN-MACÉ; SIMÉONE; DEMANGEL, 2009). Um exemplo de proteína constituinte da cápsula é o antígeno 85c (Ag85c), que viabiliza a transferência do ácido micólico para a AG e para a trealose, o que dará origem ao *trehalose monomycolates* (TMM) e a *trehalose dimycolates* (TDM) da cápsula (ANGALA et al., 2014).

1.4 Fatores de virulência do *Mycobacterium tuberculosis*

Os fatores de virulência são produtos, estruturas ou estratégias que contribuem para a bactéria aumentar sua capacidade de causar uma infecção, persistir no hospedeiro, evadir-se do sistema imune e podem favorecer a proliferação do microrganismo (KAUFMANN, 2001; TRABULSI; ALTERTHUM, 2004). Comparado com outras bactérias patogênicas que produzem toxinas específicas ou um único fator de virulência, o Mtb não produz um fator dominante responsável por causar a doença, mas sim induz a isso por meio de uma complexa combinação de determinantes da virulência e da resposta do hospedeiro (CADENA; FLYNN; FORTUNE, 2016; FORRELLAD et al., 2013; GUENIN-MACÉ; SIMÉONE; DEMANGEL, 2009; TURNER et al., 2017).

As espécies do complexo *M. tuberculosis* infectam o hospedeiro mamífero principalmente nos pulmões onde são fagocitadas por macrófagos alveolares, contidas em compartimentos endocíticos denominados de fagossomas. Em circunstâncias normais, os fagossomas são fundidos aos lisossomos e os conteúdos fagossômicos são expostos a hidrolases lisossomais, espécies reativas de oxigênio e nitrogênio capazes de eliminar as bactérias intracelulares. Entretanto, as espécies desse complexo desenvolveram vários mecanismos para contornar o ambiente hostil do macrófago, como inibir a fusão fagossomo-lisossomo e escapar de ambientes ácidos dentro do fagolisossomo (MEENA; RAJNI, 2010). Apesar disso, a infecção é normalmente contida no pulmão pela formação do granuloma, onde algumas das bactérias podem permanecer inativas por anos sem qualquer doença ativa. No entanto, sob qualquer condição de imunossupressão, as bactérias podem se tornar ativas, replicar-se e disseminar-se no pulmão (HUNTER, 2018; PAGÁN; RAMAKRISHNAN, 2015; SMITH, 2003).

O sequenciamento completo do genoma do Mtb cepa H37Rv em 1998 foi essencial para auxiliar na compreensão acerca da virulência e consequente patogenia induzida pelo complexo *M. tuberculosis* (COLE et al., 1998), pois viabilizou a identificação de genes essenciais de virulência micobacteriana, como aqueles que codificam enzimas de várias vias lipídicas, proteínas da superfície celular, proteínas do sistema de transdução e regulação de sinal e de genes envolvidos na sobrevivência de micobactérias dentro do microambiente agressivo dos macrófagos (FORRELLAD et al., 2013).

Além da identificação dessas estratégias do Mtb para evasão do sistema imunológico do hospedeiro, há evidências crescentes de que os lipídios e proteínas que compõem o envelope micobacteriano também contribuem para a patogênese ao desempenharem papel determinante na imunomodulação induzida por esse microrganismo. Logo, o envelope celular enquanto fator de virulência do Mtb torna-se objeto de pesquisa para o desenvolvimento de novas vacinas, medicamentos, testes diagnósticos e identificação de novos biomarcadores (FORRELLAD et al., 2013; KÄLLENIUS et al., 2016; KARAKOUSIS; BISHAL; DORMAN, 2004; MEENA; RAJNI, 2010).

1.5 Gradiente da infecção por *Mycobacterium tuberculosis*

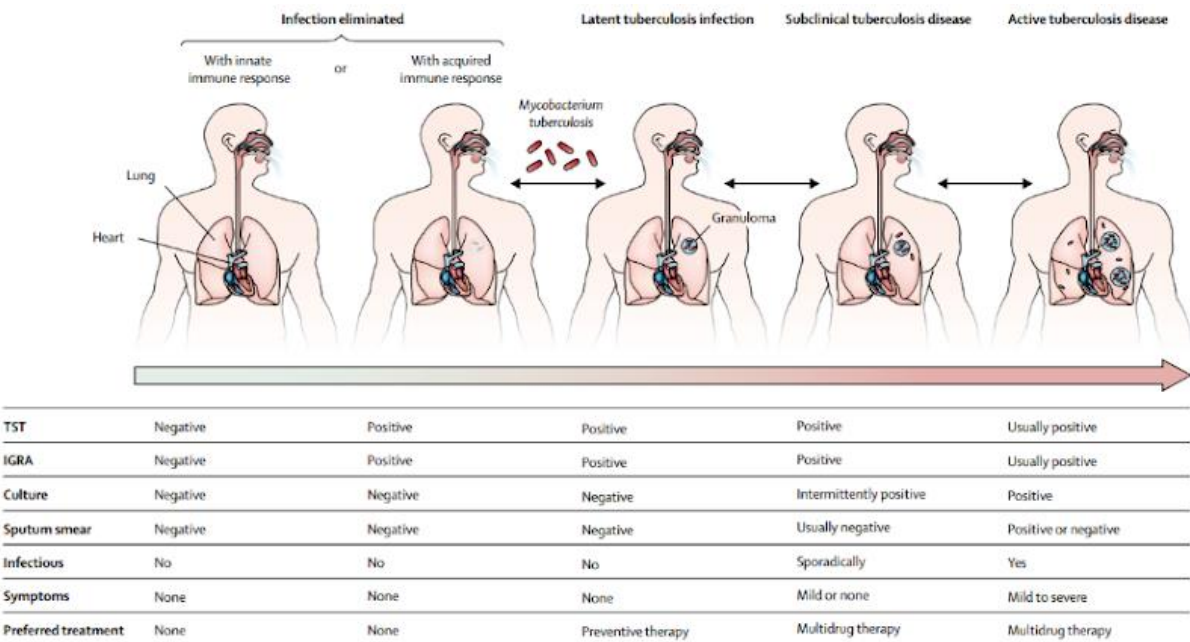
Tradicionalmente, a TB era dividida em (i) doença ativa, caracterizada por ser sintomática e com potencial infeccioso em consequência do controle ineficaz da replicação micobacteriana, com confirmação microbiológica, radiológica ou histopatológica da infecção; e (ii) ILTB, infecção assintomática em que a replicação bacilar é controlada. Contudo, pesquisas recentes propõem a existência de um gradiente que inclui desde a eliminação espontânea até a infecção quiescente e a doença por Mtb (DRAIN et al., 2018; ESMAIL et al., 2014). A classificação das pessoas nesse gradiente é estabelecida de acordo com a capacidade de controlar a replicação do bacilo (Figura 4) (FURIN; COX; PAI, 2019).

Após a exposição inicial ao Mtb, o hospedeiro poderá eliminar a infecção pela resposta imunológica inata ou adaptativa, progredir para doença primária ativa ou persistir como infecção latente que poderá ou não evoluir para doença (TB pós-primária) (DRAIN et al., 2018; FURIN; COX; PAI, 2019).

No primeiro caso, o patógeno poderá ser eliminado em consequência da resposta imunológica inata ou da resposta imune adaptativa. Ao eliminar a infecção ainda pela resposta imune inata, o indivíduo poderá apresentar resultado negativo para a PT ou para os IGRAs. Quando o patógeno é eliminado pela resposta imune adaptativa, tanto a PT quanto os IGRAs poderão apresentar resultado negativo ou positivo. Nessa etapa, o resultado positivo para esses testes estará condicionado à capacidade do hospedeiro de reter resposta imunológica por linfócitos T de memória (BARRY et al., 2009; ESMAIL et al., 2014). Em teoria, diante da eliminação do patógeno, esse indivíduo não se beneficiará do tratamento para a ILTB mesmo se os resultados dos testes disponíveis para essa avaliação forem positivos.

Figura 4 -Gradiente da infecção e doença por *Mycobacterium tuberculosis*.

Legenda: IGRA - *interferon-gamma release assays*; TST - *tuberculin skin testing*.

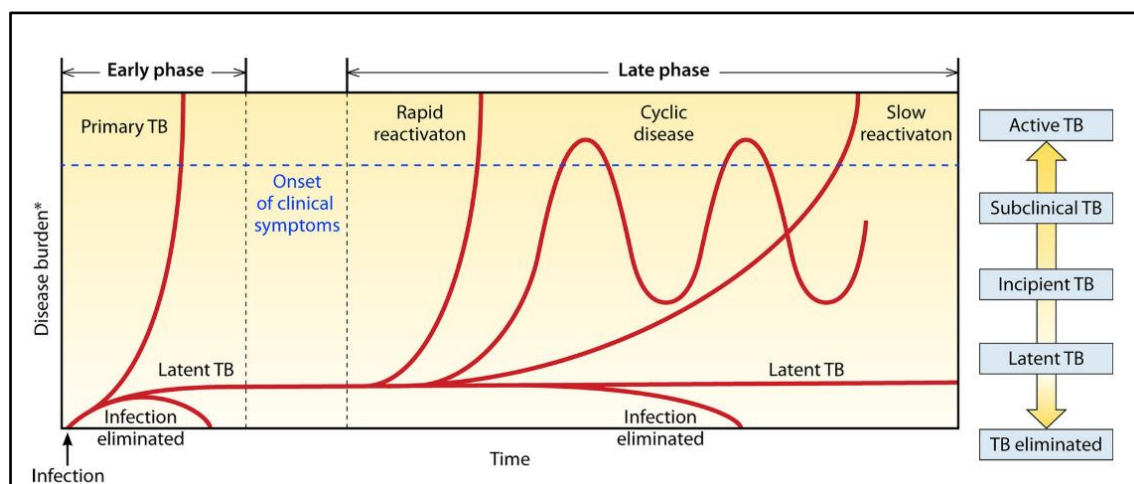


Fonte: retirado de (FURIN; COX; PAI, 2019).

A TB primária caracteriza-se por ocorrer logo após o primeiro contato do indivíduo com o Mtb, quando o bacilo não é eliminado e pode ou não apresentar manifestações clínicas da doença (NACHIAPPAN et al., 2017).

Quando o patógeno não é eliminado pela resposta imune e não evolui logo em seguida para TB primária, as vias pelas quais a infecção pode progredir naturalmente para doença ativa incluem: (a) ILTB - esse é o curso mais comum, caracterizado pela persistência da carga bacteriana ou pela eliminação da infecção; (c) progressão rápida ou (d) lenta para infecção incipiente e doença subclínica seguida por TB ativa; ou (e) um período cíclico que inclui o estágio incipiente e o subclínico que podem preceder o desenvolvimento de doença ativa ou a possível resolução da doença (Figura 5) (DRAIN et al., 2018).

Figura 5 - Progressão da infecção por *Mycobacterium tuberculosis*.



Legenda: TB - tuberculose.

Fonte: retirado de (DRAIN et al., 2018).

1.5.1 Tuberculose primária

A TB primária, em pessoas imunocompetentes, promoverá o desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa mediada por células em torno de seis a oito semanas após a infecção inicial. Essa resposta é identificada a partir do resultado positivo para a PT (WOLF et al., 2007) ou para os IGRAs (LEE et al., 2011). Nessa fase, o *Mtb* localiza-se dentro de um granuloma no pulmão que juntamente com linfonodos hilares aumentados compõem o chamado complexo primário (BIGGS, 1950). Caracteriza-se por ser não contagiosa, muitas vezes assintomática, mas pode se apresentar com febre, eritema nodoso e poliartrite (POULSEN, 1950 apud CADENA; FLYNN; FORTUNE, 2016, p. 2).

Em cerca de 90% dos indivíduos infectados, um equilíbrio entre os bacilos e a resposta imunológica será estabelecido, o que caracteriza a ILTB (BARRY et al., 2009; SCHWANDER; DHEDA, 2010). Depois de algum tempo, o granuloma pode envolver para uma lesão fibrótica, às vezes com calcificação, podendo então ser visível em radiografia torácica (HUNTER, 2018).

Contudo, em pessoas muito jovens, quando o sistema imunológico não alcançou desenvolvimento pleno ou em pessoas muito idosas, devido à imunossupressão

decorrente do envelhecimento; ou em pessoas imunodeprimidas por doença ou tratamento imunossupressor, como aquelas portadoras da aids, a TB primária pode produzir doença clínica que varia de TB disseminada, meningite por Mtb, TB miliar e granulomas extras pulmonares (GONZÁLEZ SALDAÑA et al., 2014; TIEMERSMA et al., 2011).

A TB primária produz imunidade sistêmica que protege de forma efetiva o indivíduo contra infecções disseminadas. O BCG replica a TB primária e, conseqüentemente, protege o indivíduo da TB disseminada e da meningite, mas não da tuberculose pós-primária (HUNTER, 2018).

1.5.2 Infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB)

Quando a infecção por Mtb não é eliminada, mas contida pelo sistema imunológico do hospedeiro o patógeno persisti em um estado quiescente ou latente e o indivíduo apresentará, normalmente, resultado positivo para a PT ou para os IGRAs (PAI et al., 2019). Essa fase, chamada de ILTB, caracteriza-se ser por ser assintomática e pela presença de bacilos viáveis, que podem ou não se multiplicarem (DUTTA; KARAKOUSIS, 2014; YOUNG; GIDEON; WILKINSON, 2009). O indivíduo com a ILTB poderá, então, se beneficiar do tratamento para a infecção.

Entretanto, ter o resultado positivo para a PT ou para os IGRAs não implica necessariamente em ter a ILTB, pois esse resultado também pode ocorrer naqueles indivíduos que eliminaram a infecção, mas que mantiveram resposta imunológica por linfócitos T de memória (BARRY et al., 2009; ESMAIL et al., 2014). Além dessa limitação, esses testes não distinguem a infecção latente da doença ativa (SESTER et al., 2011) e não fornecem evidências diretas da presença de bacilos viáveis, pois determinam apenas se a infecção levou, em algum momento, a uma resposta imune adquirida detectável a partir de uma nova exposição ao antígeno, o que explica em parte o baixo valor preditivo desses testes (BARRY et al., 2009; RANGAKA et al., 2012).

1.5.3 Infecção incipiente e doença subclínica por *Mycobacterium tuberculosis*

A infecção incipiente por Mtb, caracteriza-se pela presença de micobactérias viáveis e por apresentar potencial de progredir para doença ativa na ausência de intervenção oportuna. Não apresenta sintomas clínicos, anormalidades radiográficas ou evidências microbiológicas consistentes com TB ativa. Enquanto a doença subclínica, apesar de não apresentar sintomas, causa outras alterações que podem ser detectadas por meio de exames radiológicos ou microbiológicos existentes (DRAIN et al., 2018).

O curso clínico da infecção incipiente e da doença subclínica por Mtb está diretamente relacionado com a interação entre o patógeno e a defesa do hospedeiro. É possível que os indivíduos sob maior risco para o adoecimento, como aqueles portadores de doenças imunossupressoras, progridam de forma rápida de TB subclínica para a TB ativa, enquanto aqueles com um risco moderado permaneçam em um estado cíclica da doença (Figura 4) (AI et al., 2016; FLYNN; CHAN, 2001). Logo, a duração e a trajetória desses estágios podem ser diferentes entre as pessoas. Além disso, o tempo desde a exposição inicial ao Mtb também é um fator de risco para a progressão da ILTB para doença ativa, uma vez que a ocorrência da reativação é maior nos primeiros dois a cinco anos após a infecção (CARDONA, 2016; COMSTOCK, 1982).

Logo, são necessários testes diagnósticos com alta capacidade preditiva para o risco de desenvolvimento da TBD e capazes de diferenciar as pessoas de acordo com o gradiente de infecção por Mtb, inclusive a presença ou ausência de TB incipiente para a qual a patologia evolui, antes da apresentação clínica como doença ativa (WHO, 2017).

Na TB incipiente, os bacilos podem estar presentes no escarro por aproximadamente um ano antes da apresentação clínica. Essa fase da infecção pode envolver períodos de cura e regressão da doença de acordo com achados radiográficos e patológicos de cicatriz fibrótica inativa. Além disso, alguns indivíduos com TB incipiente podem não progredir para doença ativa por 12 meses ou mais (DRAIN et al., 2018).

Zak e colaboradores (2016) desenvolveram uma assinatura transcriptômica de 16 genes por sequenciamento de RNA a partir de amostras de sangue total que foi capaz de identificar indivíduos com alto risco de desenvolver TBD em uma coorte de contatos domiciliares de pessoas portadores da doença (ZAK et al., 2016). Em vista de otimizar ainda mais a realização do teste, reduziram a assinatura transcriptômica para 11 genes

(RISK11) que apresentou desempenho equivalente (DARBOE et al., 2018, 2019).

Em um ensaio clínico que avaliou o desempenho do RISK11 e a eficácia do TPT de curto duração de acordo com o resultado da assinatura transcriptômica em 2923 adultos entre 18 e 59 anos, de cinco cidades endêmicas para TB na África do Sul, HIV negativos, sem história de TBD nos últimos 3 anos e sem comorbidades pré-selecionadas; identificou que o RISK11 foi capaz de prever o risco para TBD, mas o fornecimento de 3HP para indivíduos com assinatura positiva após a exclusão de doença ativa não reduziu o risco de progressão para doença em 15 meses (SCRIBA et al., 2021).

1.5.4 Tuberculose pós-primária

A TB pós-primária resulta da reativação da ILTB, mas também pode ocorrer após uma segunda infecção com uma cepa diferente, especialmente em áreas endêmicas para a doença (HUNTER, 2018; MARAIS et al., 2009; VERVER et al., 2005). Caracteriza-se por ser restrita, principalmente, aos lobos superiores dos pulmões e não envolve gânglios linfáticos ou outros órgãos. Cerca de 90% dos casos se recuperam de forma espontânea, isto é, sem tratamento, e apresentam apenas pequenas cicatrizes no ápice do pulmão. Aqueles que não evoluem espontaneamente para cura representam 80% de todos os casos clínicos da doença e são responsáveis por quase 100% da transmissão da infecção (ROBERT L. HUNTER, 2011).

Essa fase da infecção tem início quando o Mtb consegue de alguma forma controlar o sistema imune do hospedeiro para produzir a infiltração brônquica inicial, principalmente, próximo à periferia de um lobo superior. Após a infiltração para os alvéolos pulmonares, o Mtb localiza-se exclusivamente nos macrófagos alveolares, que se caracterizam por não migrarem para o interstício pulmonar ou para qualquer outra parte do corpo, o que inviabiliza a formação do granuloma e a ocorrência da infecção em outros sítios, respectivamente (ROBERT L. HUNTER, 2011).

O ácido micólico purificado ou as micobactérias mortas fazem com que os macrófagos alveolares se tornem macrófagos espumosos e acumulem lipídios (KORF et al., 2005). Além disso, o ácido micólico oxigenado também induz a diferenciação de macrófagos derivados de monócitos em macrófagos espumosos (KORF et al., 2006;

PEYRON et al., 2008).

Somado ao acúmulo de lipídios nos macrófagos espumosos, observa-se também nessas mesmas células o acúmulo de antígenos secretados por *Mtb* com a presença de pouca ou nenhuma reação inflamatória até o início da inflamação maciça e da necrose caseosa (HUNTER et al., 2018).

O acúmulo de macrófagos espumosos nos alvéolos leva a obstrução dos bronquíolos e, conseqüentemente, a pneumonia lipídica pós-obstrutiva. A análise histopatológica revela a existência de lesões centrolobulares que ocorrem como resultado da obstrução dos bronquíolos terminais e, em algumas vezes, dos ductos alveolares. As lesões centrolobulares podem crescer e coalescer com consolidação lobular, caracterizada pela presença de lesões que contêm necrose caseosa e inflamação perifocal circundante, o que caracteriza a evolução para pneumonia caseosa. Várias cavidades centrolobulares podem coalescer progressivamente, o que levará a formação de uma cavidade maior (ROBERT L. HUNTER, 2011). A necrose caseosa caracteriza-se, microscopicamente, pela transformação das células necróticas em uma massa homogênea, acidófila, contendo alguns núcleos picnóticos e, principalmente na periferia, núcleos fragmentados; as células perdem totalmente os seus contornos e os detalhes estruturais; isso ocorre na ausência de qualquer influxo celular (FILHO, 2004). O início da necrose caseosa é frequentemente associado a um grande aumento no número de micobactérias que tende a declinar com o envelhecimento do material caseoso (CANNETTI, 1955).

Uma vez que as lesões evoluem para pneumonia caseosa, dois desfechos podem ser observados: formação de cavidade ou evolução para TB fibrocaseosa.

No primeiro caso, essas lesões podem molificar e fragmentar-se até o ponto em que partes do pulmão são expelidas, o que dará origem a uma cavidade. Em algumas pessoas, a fragmentação e a remoção da necrose caseosa podem estar quase completas (ROBERT L. HUNTER, 2011).

A pneumonia caseosa, do ponto de vista clínico, caracteriza-se em geral por início súbito e repentino de calafrios, febre e sintomas de intoxicação grave. As pessoas também podem se queixar de dor no peito, dispneia e tosse com expectoração de escarro cor de ferrugem. A fase inicial da doença é tipicamente indistinguível da pneumonia bacteriana comum (ALZEER et al., 1998). O diagnóstico é difícil devido à falta de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) no escarro. As cavidades resultantes desse processo apresentam uma parede desorganizada de detritos que, com o tempo, será substituída por uma parede

fibrosa fina, com pouca inflamação e as micobactérias irão crescer na superfície interna dessa estrutura. Os indivíduos nessa condição são os principais transmissores da infecção com muitos deles sem sinais clínicos da doença (CORBETT et al., 2010).

O segundo caso caracteriza-se pela desidratação do material caseoso que não foi expelido com presença de inflamação granulomatosa em seu em torno (CANETTI, 1955 apud HUNTER et al., 2014, p. 377). Semelhante aos granulomas da TB primária, onde a necrose caseosa se desenvolve dentro dessa estrutura, os granulomas na TB pós-primária se desenvolvem em torno dos focos de pneumonia caseosa pré-existente. Quando essa lesão é pequena, o granuloma é similar àquele da TB primária. Entretanto, observa-se na estrutura alveolar subjacente a presença de manchas teciduais que se conectam. Por outro lado, quando a lesão de pneumonia caseosa é grande, o granuloma formado ao seu redor resulta em TB fibrocaseosa onde é comum encontrar múltiplos anéis concêntricos de tecido fibroso, o que sugeri que as lesões progrediram e depois foram curadas em várias ocasiões (HUNTER et al., 2014).

1.6 Diagnóstico da tuberculose

1.6.1 Diagnóstico da tuberculose ativa

Para a detecção da TB ativa são utilizados, principalmente, exames de imagem [radiografia de tórax, tomografia computadorizada (TC) e por TC por emissão de pósitrons – PET-CT (sigla em inglês para *positron emission tomography–computed tomography*) e exames laboratoriais [microscopia (baciloscopia), cultura e testes moleculares]. Em geral, os exames de imagem são usados para triagem dos casos sob investigação clínica e o diagnóstico microbiológico para confirmação da TB ativa.

A microscopia direta é um método rápido e barato para identificar bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) (GILL et al., 2022). Tradicionalmente, a coloração de Ziehl–Neelsen é aplicada e a amostra é classificada como negativa quando não são encontrados BAAR em 100 campos observados; positiva (+) quando há entre 10 e 99 BAAR em 100 campos observados; positiva (++) entre 1 e 10 BAAR por campo em 50 campos

observados; positiva (+++) quando em média mais de 10 BAAR por campo em 20 campos observados. Quando é encontrado entre 1 e 9 BAAR em 100 campos observados, registra-se o número de bacilos encontrados (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). A eficácia depende do operador, o que resulta em uma ampla gama de sensibilidades e especificidades, 25,3–81,6% e 83,4–99%, respectivamente (BHALLA et al., 2013; DENG et al., 2021).

Além da baixa sensibilidade, a baciloscopia apresenta outras limitações. A falta de cavitação pulmonar em pessoas que vivem com o HIV (PVHIV) e, conseqüentemente, a baixa concentração de bacilos fazem com que o teste apresente resultado falso-negativo em mais da metade das pessoas com coinfeção TB e HIV (LAWN et al., 2013). A sensibilidade também é reduzida em crianças e naqueles com doença extrapulmonar pelas mesmas razões (DUNN; STARKE; REVELL, 2016). A baciloscopia também não distingue organismos viáveis dos não viáveis, Mtb e micobactérias não-tuberculosas e cepas sensíveis às drogas daquelas que são drogarresistentes (WHO, 2021c).

Os testes moleculares atuais aprovados pela OMS incluem: Xpert MTB/RIF e Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid, Sunnyvale, EUA); TB-LAMP, sigla em inglês para *loop-mediated isothermal amplification test* (Eiken Chemical, Tóquio, Japão); testes Truenat MTB, MTB Plus e MTBRIF Dx (Molbio Diagnostics, Goa, Índia); e LF-LAM, sigla em inglês para *lateral flow urine lipoarabinomannan assay* (Alere Determine TB LAM Ag, Abbott, San Diego, EUA) (GILL et al., 2022).

O teste rápido molecular para o diagnóstico da TB denominado Xpert® MTB/RIF (Cepheid Inc, Sunnyvale, CA, EUA) foi disponibilizado como alternativa à baciloscopia no Brasil. Esse teste identifica o Mtb e a mutação no gene *rpoB*, que determina resistência específica à rifampicina, a partir da amplificação de ácido nucleico por meio de reação em cadeia da polimerase em tempo real – RT-PCR (sigla em inglês para *real-time polymerase chain reaction*). Ao considerar a cultura como teste de referência, a sensibilidade e especificidade do Xpert® MTB/RIF para o diagnóstico de TB pulmonar ativa em adultos é de 90% e 98%, respectivamente (LAWN et al., 2013). Quanto ao *status* de infecção pelo HIV, a sensibilidade foi um pouco maior em pessoas sem infecção pelo HIV com baciloscopia positiva (99,0%) ou baciloscopia negativa (77,5%) quando comparado com PVHIV com baciloscopia positiva (97,7%) ou baciloscopia negativa (71,8%) (BOEHME et al., 2011). Em crianças, a sensibilidade é menor, entre 65% e 76%, com especificidade entre 99% e 100% (DETJEN et al., 2015). Apesar da menor sensibilidade, o teste contribuiu

para aumentar a proporção de crianças com diagnóstico de TB confirmada em laboratório (LAWN et al., 2013).

A utilização desse teste objetiva melhorar o acesso do paciente ao diagnóstico precoce e preciso e, conseqüentemente, diminuir a morbidade e a mortalidade associadas ao atraso no diagnóstico, às perdas no seguimento e ao diagnóstico empírico. O Xpert® MTB/RIF foi capaz de diagnosticar até oito vezes mais casos de TB droga-resistente (TBDR) desde 2011, além de duplicar o número de casos com confirmação bacteriológica (ALBERT et al., 2016). Por outro lado, uma metanálise de dados individuais que incluiu 8567 pacientes ambulatoriais testados para TB em cinco países de baixa e média renda, não conseguiu identificar redução na mortalidade durante os seis meses de tratamento associada ao uso do Xpert® MTB/RIF como teste diagnóstico inicial comparado com a baciloscopia (DI TANNA et al., 2019). Essa descoberta pode estar relacionada à elevada taxa de tratamento empírico da TB e a limitações intrínsecas dos sistemas de saúde (AULD et al., 2016).

Quanto a análise de custo e efetividade para a realização do teste Xpert® MTB/RIF, um estudo realizado no Brasil, caracterizado por ter baixa taxa de TBDR e moderada taxa de coinfeção TB-HIV, estimou o incremento na razão custo-efetividade desse teste em relação a realização de dois exames de baciloscopia, que geralmente são necessários quando há suspeita de TB ativa, e revelou que a implementação do Xpert® MTB/RIF resultaria em um aumento (US \$ 1,2 milhão por ano, ou 1,7% no orçamento do Programa Nacional de Controle da TB) no custo total para a confirmação do diagnóstico de TB (PINTO et al., 2016).

As culturas em meios sólidos (como o de Löwenstein-Jensen) ou culturas em meios líquidos (BACTEC MGIT TB) ainda são consideradas como teste de referência para o diagnóstico da TB (GILL et al., 2022). Apresentam sensibilidade maior que 80% e especificidade maior que 98% e podem apresentar resultado positivo com concentrações muito baixas de micobactérias (10-100 bacilos/ml de escarro) (WHO, 2004). As culturas em meio líquido são mais caras, mais sensíveis (96% versus 72%) e levam em média 14 dias em comparação com os 24 dias necessários para o crescimento do Mtb em meio sólido (KIM et al., 2016; PALACIOS et al., 1999; WHO, 2004).

Os exames radiológicos, como radiografia de tórax, TC ou ressonância magnética, são utilizados adicionalmente para o diagnóstico da doença. Para as pessoas com diagnóstico presuntivo de TB, nos quais o resultado da baciloscopia ou do Xpert MTB/RIF

é negativo, a decisão de iniciar o tratamento, em geral, dependerá do resultado da radiografia de tórax. Contudo, embora o comprometimento do lobo superior, a presença de cavitação, a fibrose e a doença bilateral sejam sugestivas de TB em adultos, nenhum padrão radiográfico de tórax é absolutamente diagnóstico dessa infecção. Como alternativa, opta-se por tratar todos as pessoas com diagnóstico presuntivo de TB e que apresentem anormalidades na radiografia de tórax. Em geral, pessoas com baciloscopia positiva ou com resultado positivo para o teste Xpert MTB/RIF não precisam realizar exames de imagem para confirmação diagnóstica, exceto naqueles casos com sinais ou sintomas sugestivos de complicações do quadro clínico (pneumotórax, derrame pleural ou derrame pericárdico) (HARRIES; KUMAR, 2018).

Quanto aos casos de TB extrapulmonar, realiza-se biópsia de um fragmento do órgão afetado, seguida de PCR (sigla em inglês para *polymerase chain reaction*), cultura de Mtb e avaliação histopatológica para identificar a presença de granuloma com necrose caseosa compatível com o diagnóstico de TB (PUROHIT; MUSTAFA, 2015).

A confirmação do diagnóstico em crianças e em indivíduos com imunossupressão por meio de exames microbiológicos ainda representa um desafio devido a característica paucibacilar da infecção (LAMB; STARKE, 2017).

1.6.2 Diagnóstico da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB)

Dois tipos de testes estão disponíveis para a identificação da ILTB: os testes de sensibilidade cutânea e os IGRAs, ambos se baseiam na resposta imunológica aos antígenos do Mtb.

A PT, um dos testes de sensibilidade cutânea, objetiva evidenciar a ocorrência da reação de hipersensibilidade imunológica do organismo a partir da administração intradérmica da tuberculina. No Brasil, a tuberculina utilizada é o PPD Rt-23. O PPD Rt-23 é uma mistura de antígenos de micobactérias, com alguns deles compartilhados entre micobactérias ambientais e com o *M. bovis*, cepa que está presente na vacina BCG (WHO, 2009).

A inoculação do antígeno inicia uma reação do tipo antígeno-anticorpo (MENZIES, 1999), seguida de uma resposta dependente da reatividade celular de

linfócitos T sensibilizados que, após a reexposição aos antígenos do bacilo, tornam-se ativados e, conseqüentemente, expressam-se no local de aplicação do teste.

Como consequência do acúmulo dessas células, os mediadores inflamatórios liberados por elas irão produzir edema e eritema, caracterizando a resposta de hipersensibilidade tardia (JASENOSKY et al., 2015). A leitura do maior diâmetro transversal da área do endurecido palpável é mensurada com régua milimetrada transparente após 48, 72 e até 96 horas. No Brasil, o teste é considerado positivo quando o resultado for ≥ 5 mm e a indicação do tratamento dependerá do caso sob avaliação (Quadro 1) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a).

Outra avaliação que deve ser considerada é a conversão tuberculínica em contatos de casos índices de TB ativa. A conversão ocorre quando uma pessoa que apresentou resultado inicial para PT negativo ao ser testada novamente passa a responder ao teste. Considera-se que houve conversão quando ocorre um incremento de pelo menos 10 mm em relação à primeira PT. Essa avaliação deve ser realizada oito semanas após a primeira, uma vez que, antes desse período, a pessoa pode se encontrar na janela imunológica ou pode apresentar o fenômeno *booster* (MENZIES, 1999).

A PT apresenta como vantagem a simplicidade do teste e custo-efetividade (STEFFEN et al., 2013). Entretanto, ela apresenta as seguintes limitações: o treinamento é difícil; o resultado pode ser afetado pela vacinação anterior com o BCG ou por contato com micobactérias ambientais; baixa sensibilidade em crianças e em pacientes imunocomprometidos, como pessoas que vivem com HIV/aids; e baixo valor preditivo positivo para TB (DIEL; LODDENKEMPER; NIENHAUS, 2012; MENZIES, 1999; TRAJMAN; STEFFEN; MENZIES, 2013). Além disso, a sensibilidade da PT pode estar reduzida em outras situações de imunossupressão, como infecção por HIV e na infância (LALVANI; PAREEK, 2010a).

Por fim, nos casos com indicação para avaliação anual de conversão ao teste, como profissionais de saúde ou trabalhadores de outros setores com alta risco de exposição ao Mtb (instituições prisionais, asilos e albergues), também deve ser avaliada a ocorrência do efeito *booster*. Os indivíduos infectados por Mtb podem ter a capacidade de reação à PT diminuída com o tempo devido à perda da resposta dos linfócitos T de memória, o que levaria à resposta negativa para a PT mesmo naqueles casos infectados por Mtb. A avaliação do efeito *booster* busca uma reativação da resposta imunológica à tuberculina pelas células de memória por meio de reforço do estímulo com nova aplicação

do teste após uma a três semanas da primeira PT (MENZIES, 1999). Assim, a segunda aplicação do teste em uma a três semanas após a primeira é utilizada apenas para excluir uma falsa conversão tuberculínica no futuro.

Os IGRAs, descritos há duas décadas, possuem sua acurácia comprovada como alternativa à PT (MENZIES; PAI; COMSTOCK, 2007), são mais específicos e, portanto, não são afetados pela vacinação prévia com o BCG e por serem realizados *in-vitro*, eles podem ser repetidos sem preocupação com o *booster* decorrente da exposição *in-vivo* aos antígenos do Mtb. Os IGRAs podem, portanto, fornecer uma estimativa mais precisa do risco anual de infecção por TB em populações específicas.

Em 2001, o teste QuantiFERON-TB® - QFT® (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Austrália) foi o primeiro IGRA disponibilizado comercialmente para avaliar a liberação de IFN- γ , por ensaio imunoenzimático – ELISA (sigla em inglês para *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), a partir do estímulo de sangue total com o PPD (ARIAS GUILLÉN, 2011). Em 2005, o antígeno desse teste foi substituído por peptídeos sintéticos produzidos pelas regiões RD 1 do Mtb: ESAT-6 (sigla em inglês para *early secretory antigen target-6*) e CFP-10 (sigla em inglês para *culture filtrate protein 10*), caracterizados por serem alvos importantes das células Th1 na infecção por Mtb, e o teste foi renomeado para QuantiFERON-TB® Gold (LALVANI et al., 2001; LALVANI; PAREEK, 2010b; MORI et al., 2004). Posteriormente, em 2007, foi adicionado o antígeno TB7.7 da região RD 11 do Mtb, dando origem ao teste de terceira geração denominado QuantiFERON-TB® Gold in-tube (QFT-IT®; Qiagen, Hilden, Germany) (RATNATUNGA, 2014). A amostra de sangue total é coletada em três tubos: um contém os antígenos do Mtb (tubo TB); outro a fitohemaglutinina – PHA (sigla em inglês para *phytohaemagglutinin*), que é o controle positivo (tubo MIT); e um tubo para controle negativo (tubo NIL).

Quadro 1 - Populações com indicação de tratamento preventivo para tuberculose.

Tratar sem PT ou IGRA
1) Recém-nascidos coabitantes de caso fonte de TB pulmonar ou laríngea confirmado por critério laboratorial.
2) PVHIV contatos de caso fonte de TB pulmonar ou laríngea com confirmação laboratorial.
3) PVHIV com contagem de células CD4+ menor ou igual a 350 células/ μ l.
4) PVHIV com registro documental de ter tido PT $\geq$ 5 mm ou IGRA positivo e não submetidas ao TPT na ocasião.
5) PVHIV com radiografia de tórax com cicatriz radiológica de TB, sem tratamento anterior para TB.
Tratar se PT $\geq$ 5 mm ou IGRA positivo
6) Contatos de caso fonte de TB pulmonar ou laríngea, independentemente de vacinação prévia com o BCG.
7) PVHIV com CD4+ > 350 células/ μ l.
8) Alterações radiológicas fibróticas sugestivas de sequela de TB.
9) Indivíduos em uso de inibidores de TNF- α ou corticosteroides (> 15 mg de prednisona por mais de um mês).
10) Indivíduos em pré-transplante em terapia imunossupressora.
Tratar se PT $\geq$ 10 mm ou IGRA positivo
11) Silicose.
12) Neoplasias de cabeça e pescoço, linfomas e outras neoplasias hematológicas.
13) Neoplasias em terapia imunossupressora.
14) Insuficiência renal em diálise.
15) Diabetes <i>mellitus</i>
16) Indivíduos baixo peso (< 85% do peso ideal).
17) Indivíduos tabagistas (> 1 maço/ dia).
18) Indivíduos com calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia de tórax.
Tratar se houver conversão tuberculínica (2ª PT com incremento de 10 mm em relação à 1ª PT)
19) Indivíduos contatos de casos de TB pulmonar ou laríngea confirmada por critério laboratorial.
20) Profissionais de saúde.
21) Trabalhadores de instituições de longa permanência.

Legenda: PVHIV – pessoas vivendo com HIV/aids; PT – prova tuberculínica; TB – tuberculose; TNF- α - *tumor necrosis fator- α* ; TPT - tratamento preventivo da tuberculose.

Fonte: adaptado do (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a).

A quarta geração do QFT chamada de QuantiFERON-TB® Gold Plus (QFT-Plus®) (QIAGEN, Germantown, EUA) inclui dois tubos com antígenos (TB1 e TB2), que contêm os peptídeos ESAT-6 e CFP-10 capazes de estimular linfócitos T CD4+ e T CD8+. O primeiro tubo de antígeno (TB1), que contêm os peptídeos ESAT-6 e CFP-10, foi desenvolvido para direcionar a resposta imunológica para aquela mediada por linfócitos T CD4+, enquanto o segundo tubo de antígeno (TB2), além de conter os peptídeos encontrados no TB1, também contém peptídeos desenvolvidos para estimular a resposta imunológica mediada por linfócitos T CD8+ (QIAGEN, 2017). TB7.7 foi removido do ensaio neste formato, o que torna as comparações com a geração anterior do teste mais difíceis (QIAGEN, 2017; RUHWALD; ANDERSEN, 2016).

Os linfócitos T CD4+ desempenham função fundamental no controle imunológico da infecção por *Mtb* devido à secreção do IFN- γ . Os linfócitos T CD8+ também participam da defesa do hospedeiro nessa infecção por meio da secreção de IFN- γ e de outros fatores solúveis que ativam os macrófagos em vista de suprimir o crescimento do *Mtb* (BROOKES et al., 2003), matar as células infectadas (TURNER; DOCKRELL, 1996) ou lisar o *Mtb* no ambiente intracelular (STENGER et al., 1998). Os linfócitos T CD8+ específicos para os antígenos ESAT-6 e CFP-10 foram detectados em maior frequência nos indivíduos com TB ativa em comparação com aqueles com a infecção latente (DAY et al., 2011). Além disso, essas células também foram associadas a uma exposição recente ao *Mtb* em um estudo que comparou 14 contatos recentes de casos índices de TB com 17 pessoas com TB ativa, 21 profissionais de saúde e 10 controles saudáveis vacinados com BCG (NIKLOVA et al., 2013). A ocorrência de linfócitos T CD8+ também foi observada em indivíduos com coinfeção TB-HIV por dois estudos com pequeno tamanho amostral (CHIACCHIO et al., 2014; ONGAYA et al., 2013), assim como em crianças com TB (LANCIONI et al., 2012). Por outro lado, um estudo de revisão sistemática (OH et al., 2021) identificou que a sensibilidade e a especificidade entre QFT-Plus® e QFT-IT® são similares, além de alta concordância entre os dois testes em pessoas não-imunocomprometidas. Não houve dados suficientes para determinar se a acurácia do QFT-Plus® é superior à do QFT-IT® entre pessoas imunocomprometidas e em crianças.

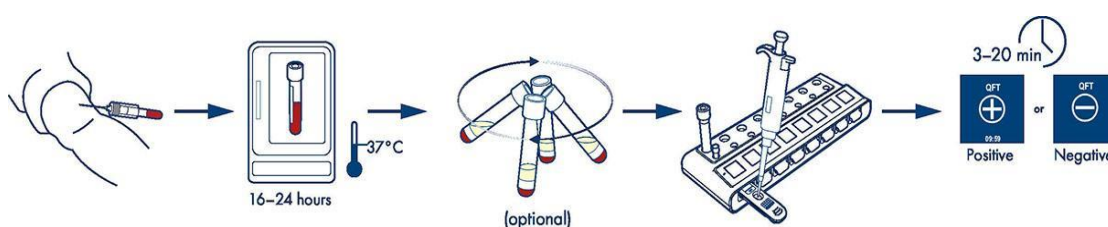
Outro IGRA disponível comercialmente é o T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK). Esse teste é um ensaio comercial de *immunospot* ligado a enzimas -

ELISPOT (sigla em inglês para *Enzyme-linked immune absorbent spot*) que se baseia na detecção da liberação de IFN- γ por células mononucleares de sangue periférico, separadas a partir de amostra de sangue total, após estimulação pelos antígenos ESAT-6 e CFP-10 (LALVANI; PAREEK, 2010a).

Além do QuantiFERON-TB® e do T-SPOT® TB, nos últimos anos, várias novas versões de IGRAs foram desenvolvidas em todo o mundo.

QIAreach QuantiFERON-TB® (QIAreach QFT®) utiliza apenas um tubo com os mesmos peptídeos que o QFT-Plus® para medir a resposta imunológica por linfócitos T-CD4 e CD8 (Figura 6). Os tubos para controle positivo e negativo não são utilizados. A tecnologia usa fluorescência de nanopartículas em uma plataforma de fluxo lateral digital portátil e para múltiplos testes que fornece resultado qualitativo (positivo ou negativo) dentro de 3 a 20 minutos após a adição da amostra (WHO, 2022b).

Figura 6 - Representação esquemática do QIAreach QuantiFERON-TB® (QIAreach QFT®).



Fonte: retirado de <<https://www.qiagen.com/ca/applications/tb-management/products/qiareach-quantiferon-tb-test>>.

O TB-IGRA® de Beijing Wantai (TB-IGRA, China) e o Standard E TB-Feron® ELISA (TBF) (Gyeonggido, República da Coreia) utilizam a técnica ELISA para a detecção quantitativa de IFN- γ em amostras de sangue após 20-24 horas de incubação *in vitro* com antígenos do Mtb. O teste segue a mesma abordagem do QFT-IT® para coleta da amostra de sangue, incubação e quantificação do IFN- γ . O TB-IGRA usa como antígeno uma proteína de "fusão" recombinante de ESAT-6 e CFP-10 e o Standard E TB-Feron® ELISA utiliza proteínas inteiras recombinantes de ESAT-6, CFP-10 e TB7.7,

diferentemente do QFT-IT® cujos antígenos são peptídicos sintéticos que simulam as mesmas proteínas do Mtb (ESAT-6, CFP- 10 e TB 7.7) (WHO, 2022b).

Por fim, o T-SPOT® TB com T-Cell Select oferece uma simplificação e um método automatizado para o isolamento de células mononucleares do sangue periférico com o objetivo de reduzir os custos de mão de obra na realização do teste T-SPOT® TB. Além disso, com o kit T-Cell Select, as amostras de sangue são coletadas em um único tubo e podem ser armazenadas por até 54 horas em temperatura ambiente antes de serem usadas no teste (WHO, 2022b).

Contudo, assim como a PT, os IGRAs não são capazes de distinguir infecção latente da doença ativa, apresentam detecção sub-ótima com considerável número de resultados indeterminados em pacientes imunocomprometidos e o uso em série dos IGRAs apresenta limitações devido à falta de dados claros sobre o ponto de corte ideal para o teste (“borderline zone”), o significado e prognóstico das conversões e reversões, a reprodutibilidade e o intervalo de tempo para a conversão do IGRA após exposição ao Mtb (BRODIE et al., 2008; DENKINGER; DHEDA; PAI, 2011; RANGAKA et al., 2012; TRAJMAN; STEFFEN; MENZIES, 2013; WINJE et al., 2008; ZWERLING et al., 2012).

Novos testes de sensibilidade cutânea com base em antígenos específicos do Mtb, que combinam as vantagens operacionais da PT com a especificidade dos IGRAs, foram desenvolvidos: Diaskintest® (Generium Pharmaceutical, Moscow, Russia), C-TST® (Zhifei Longcom Biologic Pharmacy Co., Anhui, China), C-Tb® (Serum Institute of India, Pune, Índia) que, assim como os IGRAs, utilizam os antígenos recombinantes ESAT-6 e CFP-10 (KRUTIKOV et al., 2021), e o teste DPPD (Host Directed Therapeutics Bio Corp, Seattle, WA, USA) que utiliza uma proteína recombinante baseada em aminoácidos da sequência N-terminal, exclusiva do Mtb (BADARO et al., 2020). O C-Tb® utiliza os antígenos ESAT-6 e CFP-10 produzidos como proteínas recombinantes do Mtb em *Lactococcus lactis* (AGGERBECK et al., 2013). O Diaskintest® utiliza os mesmos antígenos recombinantes do Mtb produzidos pela *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT (STARSHINOVA et al., 2018). Todos os testes usam injeção intradérmica de antígeno e, como a PT, o resultado é avaliado a partir da mensuração do endurecimento em mm após 48-72 h de acordo com o método sugerido por Mantoux (KRUTIKOV et al., 2021).

Os quatro testes de sensibilidade cutânea tiveram desempenho semelhante aos da

PT e dos IGRAs para a ILTB (KRUTIKOV et al., 2021). A concordância com os IGRAs ou com a PT foi semelhante (aproximadamente 80% ou mais) em indivíduos com ou sem TB ativa, assim como a sensibilidade, independentemente do ponto de corte considerado para (5 mm, 10 mm e 15 mm) (KRUTIKOV et al., 2021). A especificidade dos testes foi tão alta quanto a dos IGRAs ($\geq 98\%$), observada em dois estudos com C-Tb® realizados em ambientes de baixa carga de TB (AGGERBECK et al., 2013; KISELEV et al., 2009). Apesar de Krutikov e colaboradores (2021) não terem identificado estudos longitudinais e, conseqüentemente, não terem avaliado o valor preditivo dos novos testes de sensibilidade cutânea, as pequenas diferenças no desempenho desses testes comparado com o dos IGRAs e da PT, sugerem que a capacidade preditiva dos testes provavelmente seria semelhante.

A OMS em uma publicação recente sobre o uso de três testes de sensibilidade cutânea para o diagnóstico da ILTB [C-Tb® (Serum Institute of India, Índia), C-TST® e Diaskintest®], os recomendou como alternativas à PT e aos IGRAs por apresentarem sensibilidade semelhante (WHO, 2022b). No Brasil, o Diaskintest® e o C-TST® estão em avaliação para validação por pesquisadores da Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose (REDE-TB), mas ainda não foram aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ou para incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec/ SUS).

1.7 Aspectos epidemiológicos e eliminação da tuberculose

Na década de 1990, devido ao crescimento populacional, mudança na estrutura etária da população e à coinfeção TB – HIV, a OMS estimou que 88,2 milhões de pessoas desenvolveriam a TB, com 8 milhões de casos atribuídos ao HIV. Diante dessa perspectiva, a OMS declarou a situação da TB como em estado de urgência, solicitando que os governos, comunidade científica e sociedade civil redobrassem seus esforços para o controle da doença (WHO, 1993).

Com a identificação do elevado custo da TB para a vida humana, a OMS elaborou a estratégia STOP TB em 2000 e, em 2012, a estratégia END TB (WHO, 2012) em vista de fortalecer os cuidados individuais e coletivos com a saúde e com a situação econômica

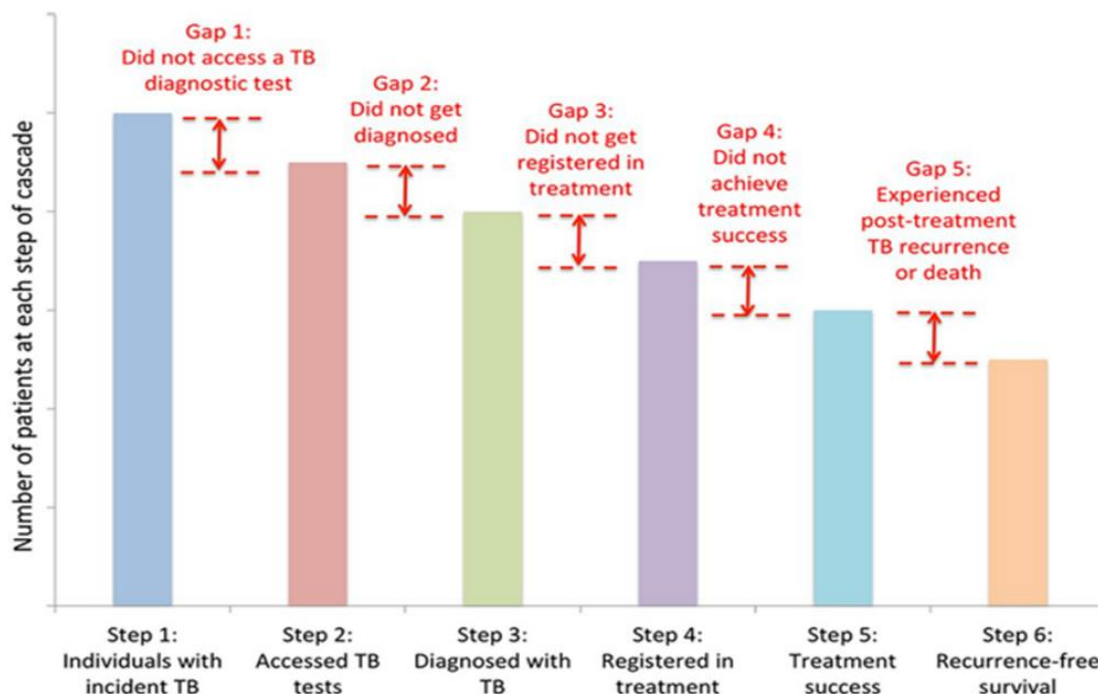
e social das nações endêmicas para a doença. A luta contra a TB também foi ressaltada nos Objetivos do Milênio (UNITED NATIONS, 2000) e, em seguida, nos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (UNITED NATIONS, 2015) propostos pela Organização das Nações Unidas (ONU).

A estratégia END TB apresenta como metas imediatas, estabelecidas para 2025, a redução para 5% da proporção de pessoas que morrem por TB em comparação aos 15% observados em 2015, e declínio anual de 10% na taxa de incidência da doença em comparação aos 2% observados nesse mesmo ano. Para 2035, as metas são: redução em 95% das mortes por TB e de 90% na taxa de incidência da doença, em comparação com aquelas encontradas em 2015. Os custos catastróficos ($> 10\%$ da renda média anual) para todas as famílias acometidas pela doença também deverão ser evitados (WHO, 2012). Para alcançar as metas propostas, tornou-se necessário viabilizar o acesso universal ao diagnóstico de alta qualidade; tratamento centrado no paciente; redução do sofrimento humano e do ônus socioeconômico associado à TB; proteção as populações pobres e vulneráveis para a TB, TB - HIV e TB multirresistente; apoiar o desenvolvimento de novas ferramentas para o diagnóstico e controle da doença e permitir a sua utilização em tempo eficaz. Essas medidas devem ser adaptadas a cada país e o desenvolvimento de diretrizes e das estratégias de implementação devem incluir a participação de todos os níveis da sociedade, tais como governos, organizações da sociedade civil, comunidades e da saúde (WHO, 2012).

Contudo, apesar de todas essas propostas, e do progresso científico no diagnóstico e tratamento da doença, ainda persistem lacunas na cascata de cuidado às pessoas com TB ativa (STOP TB PARTNESHIP, 2017).

A cascata de cuidados é um modelo utilizado para avaliar a retenção de pessoas em estágios sequenciais da assistência considerados necessários para alcançar um resultado bem-sucedido do tratamento. Ela ajuda a identificar e quantificar as lacunas na prestação de cuidados e a direcionar, consequentemente, a atenção para as áreas em que a qualidade pode ser melhorada (SUBBARAMAN et al., 2019). A Figura 7 apresenta um modelo genérico para a cascata de cuidado para a TB ativa (SUBBARAMAN et al., 2019).

Figura 7 - Modelo genérico para a cascata de cuidados da tuberculose ativa.



Legenda: *tuberculosis* (TB).

Fonte: retirado de (SUBBARAMAN et al., 2019).

A partir da utilização da cascata de cuidados para TB ativa, em 2015, um estudo realizado pela organização não governamental (ONG) Médicos Sem Fronteiras (MSF) em parceria com o grupo STOP TB, revelou que apenas 59% das pessoas que desenvolveram TB (6,1 milhões em 10,4 milhões) e 23% das pessoas que desenvolveram TBDR (132.347 em 580.000), globalmente, foram diagnosticadas e colocadas em tratamento (STOP TB PARTNESHIP, 2017).

A pandemia da covid-19 reverteu anos de progresso na prestação de serviços essenciais para o controle da TB e de redução na carga da doença. Houve grande queda global no número de pessoas recém-diagnosticadas, isto é, de 7,1 milhões em 2019 para 5,8 milhões em 2020, o que representa um declínio de 18% em relação ao observado em 2012, muito aquém das aproximadamente 10 milhões de pessoas que desenvolveram TB em 2020. A redução do acesso ao diagnóstico e tratamento da TB resultou em um aumento na taxa de mortalidade pela doença. Estimativas para 2020 foram de 1,3 milhão de mortes por TB entre pessoas HIV-negativas comparado a 1,2 milhão em 2019 e mais

214.000 entre PVHIV (acima das 209.000 em 2019) (WHO, 2021a).

No Brasil, o total de notificações de casos de TB (casos novos e retratamentos) em 2021 (82.680) foi inferior àquele observado em 2020 (83.741) e ambos foram menores do que no ano de 2019 (93.208) (BRASIL. MINISTÉRIOS DA SAÚDE., 2022). Em 2020, o Brasil, junto com outros 15 países, foi responsável por 93% da redução das notificações da TB no mundo. Essa variação negativa pode ser justificada pelos impactos causados pela pandemia de covid-19 nos serviços e sistemas de saúde (WHO, 2021a). De 2012 a 2019, a proporção de casos novos de TB testados para HIV apresentou um aumento de cerca de 15%, chegando a 82,8% em 2019. Já em 2020 e 2021, houve um decréscimo de casos novos de TB testados para HIV, com proporções de 82,2% e 76,9%, respectivamente (BRASIL. MINISTÉRIOS DA SAÚDE., 2022).

Muitos novos casos de TB são atribuíveis a cinco fatores risco: desnutrição, infecção por HIV, transtornos por uso de álcool, tabagismo (principalmente entre os homens) e diabetes. No contexto da pandemia de covid-19, ações multissetoriais para abordar esses e outros determinantes da TB e suas consequências, como o PIB per capita, pobreza e proteção social, recebem destaque (WHO, 2021a).

Além da TB ativa, estima-se que um quarto da população mundial é portadora da ILTB (HOUBEN; DODD, 2016). Nessa condição, a carga bacteriana é muito baixa, o que impede a identificação por cultura e não há teste diagnóstico de referência. Uma vez infectados, os indivíduos estão sob maior risco de desenvolver a TB ativa nos primeiros dois a cinco anos, mas podem permanecer em risco ao longo de toda a vida (CARDONA, 2016; COMSTOCK, 1982). Portanto, eles compõem um reservatório potencial de novos casos da doença (HOUBEN; DODD, 2016).

Desde 2014, o Ministério da Saúde recomenda a notificação e o registro do tratamento da ILTB em todo o Brasil. A partir de 2017, a intensificação da prevenção da TB se tornou um dos objetivos do Plano Nacional. Em 2018, foi publicado um protocolo de vigilância com a implantação de um Sistema de Informação para Notificação e Registro da ILTB (IL-TB). Entre 2018 e 2021, 76.507 pessoas em TPT foram notificadas no sistema IL-TB e, dentre elas, 531 eram profissionais de saúde. Verifica-se um aumento das notificações no decorrer de 2018 e 2019 e uma queda no segundo trimestre de 2020, possivelmente relacionada ao contexto de enfrentamento à pandemia de covid-19. Em 2021, houve um aumento gradual dessas notificações quando cerca de 7.000 novos tratamentos foram notificados (BRASIL. MINISTÉRIOS DA SAÚDE., 2022).

As medidas necessárias para a eliminação da TB, de acordo com o modelo proposto por Dye e colaboradores (2013), além de incluírem melhorias no tratamento da TB ativa (com detecção precoce dos casos, maior sensibilidade diagnóstica e maior sucesso no tratamento), o desenvolvimento e disponibilização de imunização para prevenir a infecção, e a redução/controle dos fatores de risco, incluem também a identificação e o tratamento dos casos de ILTB (Figura 8) (DYE et al., 2013).

Recomenda-se o tratamento da ILTB nos indivíduos que apresentam fatores de risco para o adoecimento, como a infecção recente por *Mtb*. Por isso, os profissionais de saúde que apresentam conversão recente da PT ou dos IGRA, estão entre aqueles sob risco para TB ativa (APRIANI et al., 2019; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a; WHO, 2021b).

Além dos profissionais de saúde, no Brasil, a investigação para a ILTB também é recomendada para os casos descritos no Quadro 1 (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a).

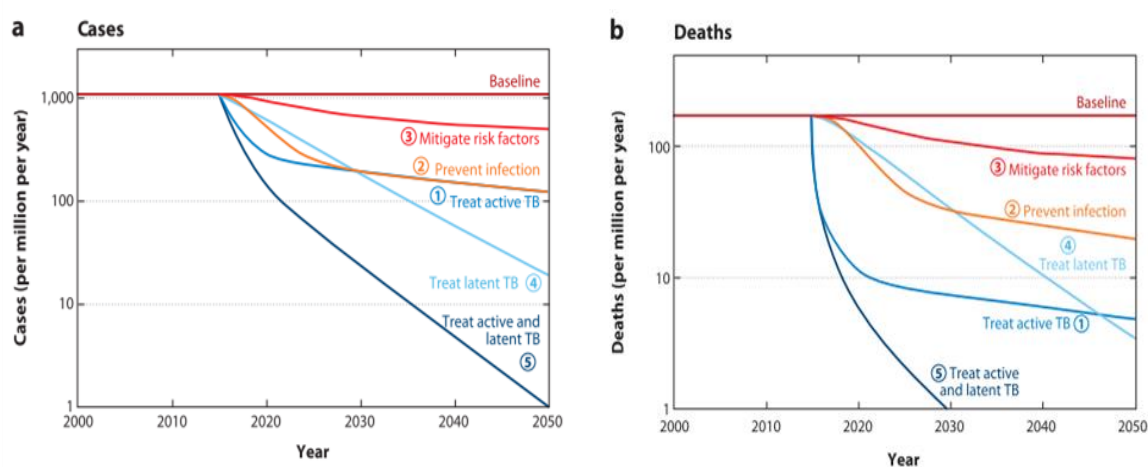
No Brasil, quatro esquemas de TPT são recomendados: doses semanais de rifapentina (900 mg) mais isoniazida (900 mg) por três meses (3HP, sigla em inglês para *three months of weekly doses of 900 mg rifapentine and 900 mg isoniazid*); doses diárias de isoniazida (300 mg) por seis ou nove meses (6H ou 9H, respectivamente, sigla em inglês para *6 or 9 months of isoniazid 300 mg/day*); e doses diárias de rifampicina (300 mg) por quatro meses (4R) que está indicado para indivíduos com mais de 50 anos, hepatopatas, contatos de pessoas com TB monorresistente à isoniazida e por intolerância à isoniazida (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a).

A aplicação da cascata de cuidados para o TPT revelou que pessoas portadores da infecção podem não ser identificadas para a triagem, e mesmo que sejam, podem não ser testadas, ou a leitura da PT pode não ser feita, ou o resultado do IGRA pode não ser recebido pelos profissionais de saúde; indivíduos com resultado positivo para a PT ou para o IGRA podem não concluir a avaliação médica; os profissionais de saúde podem não recomendar a terapia ou o tratamento pode não ser iniciado ou concluído (perda de seguimento) (ALSDURF et al., 2016). Perdas substanciais ocorreram nas etapas iniciais da triagem, na conclusão da avaliação médica e no início e término da terapia, independentemente do lugar e da população avaliada (Figura 9) (ALSDURF et al., 2016).

Portanto, é necessário identificar e corrigir as lacunas no cuidado às pessoas com TB ativa e com a ILTB em vista de melhorar a qualidade da assistência e,

consequentemente, os desfechos do tratamento.

Figura 8 - Estratégias para (a) eliminar a TB (<1 caso por um milhão de pessoas por ano) e para (b) aproximar-se da fase de eliminação (<10 mortes por um milhão de pessoas por ano ou <1 morte por 100 mil pessoas por ano) em um país hipotético com alta incidência da doença e com a epidemia controlada de forma ineficaz (detecção de 65% dos casos e 70% de cura) e uma incidência inicial estável de 1.100 casos e 200 mortes por um milhão de pessoas por ano, próximo da média global em 2010.



Legenda: TB – tuberculose.

Fonte: retirado de (DYE et al., 2013).

1.8 Profissionais de saúde e a tuberculose

Os profissionais da área da saúde estão entre os principais grupos de risco para infecção por Mtb (APRIANI et al., 2019; UDEN et al., 2017; WHO, 2021b; ZWERLING et al., 2012). Uma revisão sistemática recente revelou que a incidência de ILTB em profissionais de saúde é de 18 % (10-30%) (APRIANI et al., 2019).

Esse maior risco tem sido associado ao tempo de exposição em serviço, à demora no diagnóstico, à comprovação laboratorial da infecção, à categoria profissional, ao tempo de trabalho e à atividade profissional em determinados locais (sala de emergência, unidades de internação e laboratórios), além da falta de equipamentos de proteção respiratória e de medidas de controle ambiental.

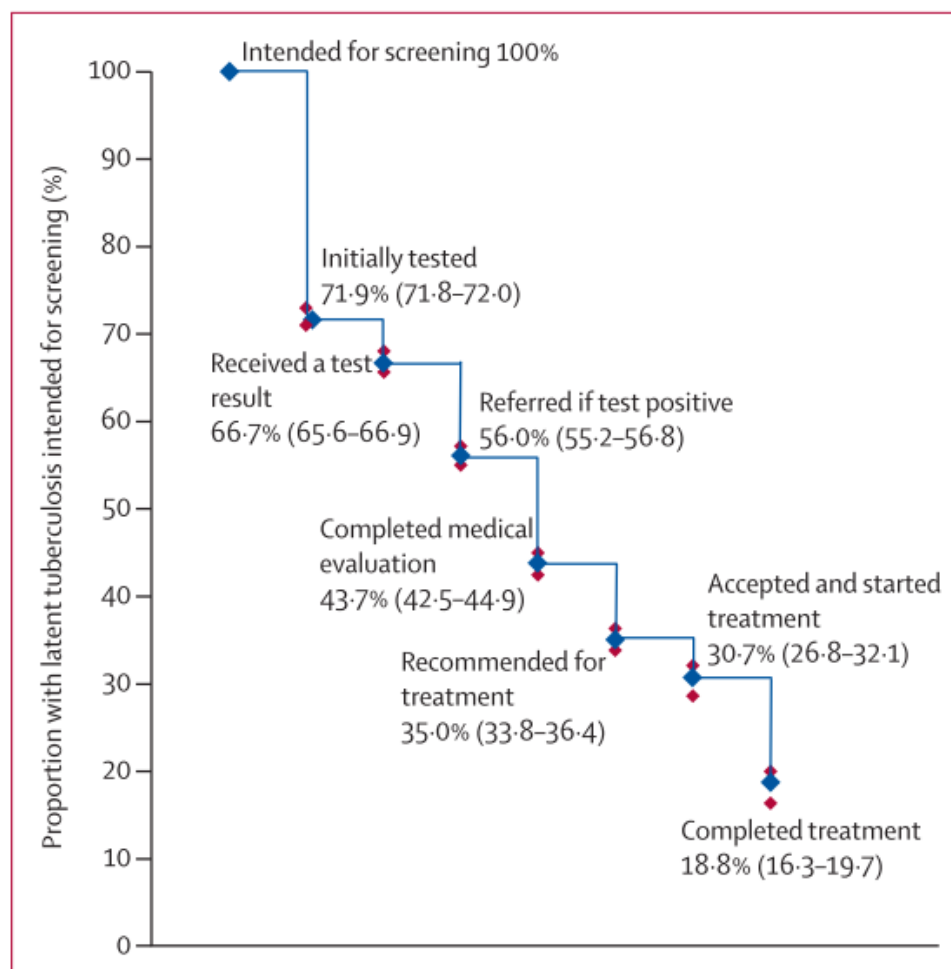
Para reduzir o risco ocupacional dos profissionais de saúde expostos ao Mtb, a OMS propôs que, mesmo nos países de baixa e média renda, medidas de controle da transmissão da TB fossem adotadas em serviços de saúde cujo ambiente proporcione elevado risco de infecção entre os pacientes ou do paciente para os profissionais de saúde (medidas administrativas, de controle ambiental e de proteção respiratória). Assim, em todos os ambientes onde circulam pacientes que produzam aerossóis contendo Mtb, como o domicílio do paciente, seu local de trabalho e as unidades de saúde nas quais é atendido (em nível ambulatorial, emergencial e hospitalar), deve-se adotar medidas de controle para a transmissão da doença. O mesmo também é indicado para as instituições de longa permanência, como prisões, albergues ou casas de apoio (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a; WHO, 2021b).

Além disso, os profissionais de saúde também devem realizar triagem periódica para detecção e tratamento da ILTB (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a), pois aqueles que apresentam conversão recente à PT ou ao IGRA têm elevada chance de progressão para a doença (WHO, 2021b).

Ao considerar cenários internacionais, observa-se diferentes recomendações para triagem da ILTB entre os profissionais de saúde.

Nos Estados Unidos da América, a classificação de risco deve ser usada como parte da avaliação para determinar a recomendação de triagem para ILTB entre os profissionais de saúde, a estratégia de diagnóstico, assim como a frequência de realização dessa investigação (Figura 10). Todos os profissionais de saúde contratados devem ser submetidos à triagem inicial com a PT em duas etapas ou com um dos IGRAs mesmo se o ambiente for classificado como de baixo risco. Em certos contextos, pode-se optar pela não realização da triagem inicial e em série para ILTB, como naqueles onde o profissional de saúde não estará em contato ou não compartilhará espaço com pessoas com TB ou aqueles que não entrarão em contato com amostras clínicas que possam conter Mtb (JENSEN et al., 2005).

Figura 9 - Perdas e desistências em cada etapa da cascata de cuidados da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*.



Nota: Os números entre parênteses são os intervalos de confiança de 95%.
 Fonte: retirado de (ALSDURF et al., 2016).

No Canadá, recomenda-se a triagem para a ILTB com a realização da PT em duas etapas para todos os profissionais de saúde na avaliação admissional, exceto para aqueles que apresentarem resultados prévios documentados; nesse caso, a PT deverá ser realizada em uma etapa e os resultados anteriores do teste devem ser registrados. A realização da triagem anual, também com a PT, é recomendada para os profissionais de saúde que estão envolvidos em atividades classificadas como de risco intermediário ou alto (Figura 11 e 12) (CANADIAN TUBERCULOSIS STANDARDS, 2014).

Figura 10 - Classificações de risco para diferentes serviços de saúde e frequência recomendada para a realização de triagem para infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTb) entre profissionais de saúde nos Estados Unidos da América.

Setting	Risk classification [†]		
	Low risk	Medium risk	Potential ongoing transmission [§]
Inpatient <200 beds	<3 TB patients/year	≥3 TB patients/year	Evidence of ongoing <i>M. tuberculosis</i> transmission, regardless of setting
Inpatient ≥200 beds	<6 TB patients/year	≥6 TB patients/year	
Outpatient; and nontraditional facility-based	<3 TB patients/year	≥3 TB patients/year	
TB treatment facilities	Settings in which • persons who will be treated have been demonstrated to have latent TB infection (LTBI) and not TB disease • a system is in place to promptly detect and triage persons who have signs or symptoms of TB disease to a setting in which persons with TB disease are treated • no cough-inducing or aerosol-generating procedures are performed	Settings in which • persons with TB disease are encountered • criteria for low risk are not otherwise met	
Laboratories	Laboratories in which clinical specimens that might contain <i>M. tuberculosis</i> are not manipulated	Laboratories in which clinical specimens that might contain <i>M. tuberculosis</i> might be manipulated	
Recommendations for Screening Frequency			
Baseline two-step TST or one BAMT [¶]	Yes, for all HCWs upon hire	Yes, for all HCWs upon hire	Yes, for all HCWs upon hire
Serial TST or BAMT screening of HCWs	No**	At least every 12 months ^{††}	As needed in the investigation of potential ongoing transmission ^{§§}
TST or BAMT for HCWs upon unprotected exposure to <i>M. tuberculosis</i>	Perform a contact investigation (i.e., administer one TST or BAMT as soon as possible at the time of exposure, and, if the result is negative, give a second test [TST or BAMT, whichever was used for the first test] 8–10 weeks after the end of exposure to <i>M. tuberculosis</i>) ^{¶¶}		

Legenda: HCW - *healthcare workers*; TB – *tuberculosis*; BAMT - *blood assay for M. tuberculosis*; LTBI – *latente tuberculosis infection*; PVHIV – pessoas vivendo com HIV; TST - *tuberculin skin test*; TB-DR – *tuberculose drogaresistente*.

Símbolos: (*) O termo HCW refere-se a todas as pessoas remuneradas e não remuneradas que trabalham em estabelecimentos de saúde com potencial de exposição ao *M. tuberculosis*;

(†) Ambientes que atendem populações com alta incidência de TB ou que tratam populações de alto risco (por exemplo, PVHIV ou outras condições imunossupressoras) ou que tratam pessoas com TB-DR podem ser classificados como de risco médio, mesmo que atendam aos critérios de baixo risco.

(§) A classificação de potencial transmissão contínua deverá ser aplicada a um grupo específico de profissionais de saúde ou a uma área quando houver evidência desse tipo transmissão. Caso contrário, essa classificação deverá ser aplicada a todo o cenário. Essa classificação deve ser temporária e deve garantir a investigação imediata e a implementação de medidas corretivas após a determinação de que a transmissão em andamento cessou. O cenário deverá ser reclassificado como de médio risco, e o prazo recomendado para essa reclassificação é de pelo menos um ano.

(¶) Todos os profissionais de saúde contratados devem ser submetidos à triagem inicial com a PT em duas etapas ou um resultado de BAMT em cada novo serviço de saúde, mesmo se o ambiente for classificado como de baixo risco. Em certos contextos, pode-se optar pela não realização da triagem inicial e em série para ILTB: 1) nunca estarão em contato ou compartilharão espaço aéreo com pessoas com TB (por exemplo, telefonistas que trabalham em um prédio separado dos pacientes) ou 2) nunca entrarão em contato com amostras clínicas que possam conter *M. tuberculosis*. O estabelecimento de um resultado de linha de base confiável pode ser benéfico se a triagem subsequente for necessária após uma exposição inesperada ao *M. tuberculosis*.

(**) Os profissionais de saúde que trabalham em ambientes classificados como de baixo risco não precisam ser incluídos no programa de triagem para ILTB em série.

(††) A frequência de triagem para ILTB será determinada pela avaliação de risco para o cenário e determinada pela equipe de controle de infecção.

§§ Durante uma investigação de potencial transmissão contínua do *M. tuberculosis*, o teste para a ILTB deverá ser realizado a cada 8–10 semanas até que se determine que a transmissão contínua cessou. Em seguida, o cenário deverá ser reclassificado como de médio risco por pelo menos um ano.

(¶¶) Os procedimentos para investigação de contato não devem ser confundidos com a realização da PT em duas etapas, estratégia aplicada na linha de base para profissionais de saúde recém-contratados.

Fonte: retirado de (JENSEN et al., 2005).

O uso dos IGRAs para testes em série nos profissionais de saúde não é recomendado no Canadá devido às altas taxas de conversões e reversões não relacionadas à exposição ou ao tratamento. Por outro lado, de acordo com as recomendações desse país, os IGRAs podem ser úteis para confirmar o resultado positivo da PT em profissionais de saúde classificados como de baixo risco para infecção na avaliação admissional e que apresentarem resultado positivo para a PT (CANADIAN TUBERCULOSIS STANDARDS, 2014).

Figura 11 - Classificação de risco para estabelecimentos de saúde no Canadá.

Risk category	Facility size	Number of active TB cases present annually
Low	Hospitals: ≥200 beds	<6
	Hospitals: <200 beds	<3
	Long-term care institutions including homes for the aged, nursing homes, chronic care facilities, hospices, retirement homes, designated assisted living centres and any other collective living centre	<3
Not considered low	Hospitals: ≥200 beds	≥6
	Hospitals: <200 beds	≥3
	Long-term care institutions (as listed above)	≥3
	Infirmaries in correctional facilities*	≥3

Símbolos: (*) As unidades penitenciárias que nunca notificaram casos de TB ativa podem ser consideradas de baixo risco.

Fonte: retirado de (CANADIAN TUBERCULOSIS STANDARDS, 2014).

No Reino Unido, os profissionais de saúde devem realizar triagem para ILTB com um IGRA quando o país de origem for considerado de alta incidência de TB ou para aqueles que apresentem evidência de vacinação prévia com o BCG. Os demais profissionais de saúde deverão ser submetidos à triagem para ILTB com a PT e, em seguida, a um IGRA quando o resultado da PT for positivo (HPA, 2012).

Figura 12 - Categorias de risco para atividades realizadas por profissionais de saúde no Canadá.

High-risk activities	Intermediate-risk activities	Low-risk activities
Cough-inducing procedures (such as sputum induction) Autopsy Morbid anatomy and pathology examination Bronchoscopy Mycobacteriology laboratory procedures, especially handling cultures of <i>M. tuberculosis</i>	Work requiring regular direct patient contact on units (such as emergency departments) where patients with respiratory TB disease may be present* Work in pediatric units where patients with TB may be admitted† Cleaning of rooms of patients with respiratory TB disease	Work requiring minimal patient contact (such as clerical, reception and administration) Work on units where patients with respiratory TB disease are unlikely to be present‡

Símbolos: (*) Isso inclui o trabalho realizado por todos os profissionais de saúde nessas unidades;

(†) Deve-se considerar que crianças com o diagnóstico de TB ativa no sistema respiratória são capazes de transmitir o *M. tuberculosis* até que seja possível descartar a infecção por radiografia e pela baciloscopia de escarro com resultado negativo;

(‡) A classificação de baixo risco pode ser imprecisa em algumas unidades que atendem populações com alta incidência de TB, como: pessoas nascidas ou que residiram em países com alta incidência da doença ou outras populações de risco).

Fonte: retirado de (CANADIAN TUBERCULOSIS STANDARDS, 2014).

1.9 Modelos preditivos e a tuberculose

A modelagem estatística é frequentemente usada para a análise de dados epidemiológicos. Modelos estatísticos são ferramentas e podem ser empregados de forma diferente de acordo com o objetivo da pesquisa (descritiva, explicativa ou preditiva). A modelagem preditiva objetiva prever observações novas ou futuras, sendo empregados tanto algoritmos de mineração de dados quanto modelos estatísticos (COELI; CARVALH; DE LIMA, 2021).

A ciência de dados é uma disciplina dedicado ao estudo do processamento e análise de dados com o objetivo de extrair conhecimento. O termo “*Data Science*” foi criado na década de 1960, no entanto, tomou forma apenas recentemente, quando a tecnologia se tornou suficientemente madura (ROKACH; MAIMON, 2015).

Neste cenário de automatização e busca de melhores resultados, surgem processos analíticos que auxiliam na tomada de decisão, como a aprendizagem de máquina (conhecida por seu termo em inglês, *machine learning*) definida como um ramo da inteligência artificial que usam métodos computacionais para melhorar o desempenho ou fazer previsões precisas (MOHRI; ROSTAMIZADEH; TALWALKAR, 2012).

O aprendizado de máquina caracteriza-se por sistemas que aprendem a partir de dados. Os algoritmos utilizam como entrada um conjunto de dados, pré-processados ou não, aprendem com esses dados identificando padrões e fornecem informações como saída que podem auxiliar na tomada de decisões (AYODELE, 2010).

Existem três tipos principais de aprendizado de máquina: supervisionado, não supervisionado e por reforço (AYODELE, 2010).

Na aprendizagem supervisionada, um conjunto de dados de treinamento com as respostas corretas é fornecido. O algoritmo aprende com esses dados de entrada e generaliza para qualquer nova entrada possível. Indicado quando os dados são rotulados, ou seja, um rótulo informando a que classe o exemplo pertence, no caso de um problema de classificação de imagens, por exemplo, como distinguir imagens de gatos e de cachorros, e deseja-se encontrar uma função que melhor mapeie os dados de entrada para os de saída em um determinado problema. O modelo criado a partir de um algoritmo será capaz de categorizar uma nova entrada ou prever um determinado valor a depender do tipo de problema (AYODELE, 2010). Para rótulos de classe discretos, esse problema é chamado de classificação e para valores contínuos como regressão (LUDERMIR, 2021).

Na aprendizagem não supervisionada, os exemplos são fornecidos ao algoritmo sem rótulos. O algoritmo agrupa os exemplos pelas similaridades dos seus atributos e analisa para tentar determinar se alguns deles podem ser agrupados de alguma maneira, formando agrupamentos ou *clusters*. Após a determinação dos agrupamentos, em geral, é necessária uma análise para determinar o que cada agrupamento significa no contexto do problema analisado (AYODELE, 2010).

Na aprendizagem por reforço, trabalha-se com a ideia de condicionamento (saber se uma ação é correta ou não) a partir de recompensas ou punições. Esses condicionamentos são modelados a partir da análise do problema, onde ao término de uma ação e a partir dos resultados desta, o módulo inteligente da aplicação terá que descobrir quais ações a priori causaram a recompensa ou punição. Dessa forma, a partir do *feedback* recebido, a aplicação pode priorizar determinadas ações em detrimento de outras (AYODELE, 2010). Um exemplo que ilustra essa abordagem é o de um restaurante, onde o garçom pode ou não receber uma gorjeta, dependendo de seu serviço. Caso sirva bem os clientes, pode receber uma recompensa (no caso a gorjeta), então naturalmente vai tentar tratar os clientes seguintes da mesma forma que tratou aquele que lhe deu a gorjeta (LUDERMIR, 2021).

Algoritmos da aprendizagem de máquina supervisionada podem ser (AYODELE, 2010):

- Classificadores lineares
 - Regressão lógica;
 - Classificador Naive Bayes;
 - Perceptron;
 - Máquina de Vetores de Suporte.
- Classificadores quadráticos
- *K-Means Clustering*
- *Boosting*
- Árvore de decisão
- Redes neurais
- Redes Bayesianas

Este trabalho se concentra na utilização de árvore de decisão, um algoritmo de classificação pertencente à aprendizagem supervisionada. Desse modo, caso seja do interesse do leitor, as demais classes de algoritmos são definidas em Ayodele (2010).

As árvores de decisão são estudadas em vários campos de pesquisa como ciências sociais, saúde, estatística, engenharia e inteligência artificial. Caracterizam-se por serem um método não paramétrico que constrói um sistema de classificação binário (árvore) por meio de particionamento recursivo para que o conjunto de dados seja dividido com sucesso em subgrupos cada vez mais homogêneos (YOHANNES; HODDINOTT, 1999).

Na primeira etapa, é selecionada uma variável independente que melhor separa os grupos de acordo com o resultado da variável desfecho e é feita a primeira divisão binária. Em seguida, a partir de ambos os subgrupos, as variáveis subsequentes são selecionadas com reposição (i.e., essas variáveis podem ser usadas mais de uma vez dentro de um modelo) para separar os grupos da melhor maneira possível e definir o segundo nível da divisão binária. As divisões são feitas recursivamente até que os critérios de parada sejam atingidos; nesse caso, tem-se um nó terminal. Em cada nó terminal terá uma predição do resultado da variável desfecho para o subconjunto específico dos dados (SPEISER et al., 2018; YOHANNES; HODDINOTT, 1999). Logo, nesse método há variáveis de entrada (x) e uma variável de saída (Y) e utiliza-se um algoritmo para aprender a função (f) de mapeamento da entrada para a saída $Y = f(X)$. O objetivo é gerar uma função de mapeamento com a melhor capacidade de prever o desfecho (KOTSIANTIS, 2007).

As árvores de decisão devem ser lidas de cima para baixo para obter uma previsão para um resultado específico. Começando no topo de uma árvore, os ramos correspondentes às características observadas são seguidos até que um nó terminal seja alcançado e a fração de pacientes contida em cada grupo de resultados seja exibida. Além disso, tabelas podem ser usadas para avaliar a probabilidade de um paciente se enquadrar em cada categoria avaliada (SPEISER et al., 2018).

Árvores de decisão usadas para problemas de regressão são chamadas de árvores de regressão, cada nó terminal ou folha contém uma constante (geralmente, uma média) ou uma equação para o valor previsto de um determinado conjunto de dados. Nas árvores de classificação, cada nó terminal ou folha contém um rótulo que indica a classe predita para um determinado conjunto de dados. Neste tipo de árvore pode existir dois ou mais nós terminais com a mesma classe.

O uso das árvores de decisão apresenta as seguintes vantagens (ROKACH; MAIMON, 2015):

- Versatilidade para uma ampla variedade de tarefas, como classificação, regressão, agrupamento e seleção de características;
- Autoexplicativa e fácil de seguir (quando compactado);
- Flexibilidade no manuseio de uma variedade de dados de entrada: nominais, numéricos e textuais;
- Adaptabilidade no processamento de dados que podem ter erros ou valores ausentes;
- Alto desempenho preditivo para um esforço computacional relativamente pequeno;
- Disponível em diferentes plataformas;
- Útil para grandes conjuntos de dados.

Na área da saúde, é cada vez mais frequente o uso da aprendizagem de máquina no auxílio ao processo de diagnóstico (CORREA et al., 2015; STEINER et al., 2006), predição de riscos (HORNG et al., 2017) e biomedicina (OBENSHAIN, 2004). Tais técnicas também têm sido empregadas como ferramentas complementares em estudos epidemiológicos (MARUCCI-WELLMAN; CORNS; LEHTO, 2017). No contexto da TB, a aprendizagem de máquina tem sido utilizada para auxiliar o diagnóstico da TB ativa e da ILTB (LUO et al., 2022; MELLO et al., 2006; ROBISON et al., 2021).

Mello e colaboradores (2006) propuseram um modelo preditivo para o diagnóstico de TB pulmonar em pessoas com baciloscopia negativa no Estado do Rio de Janeiro – Brasil, a partir de um estudo transversal, para a identificação de fatores preditivos por dois métodos diferentes: regressão logística e árvore de classificação e regressão. Os critérios de inclusão foram: referirem tosse por mais de três semanas e terem duas amostras espontâneas consecutivas de escarro com baciloscopia negativa, ou que não apresentaram escarro expectorado. Casos confirmados de diagnóstico de TB pulmonar com baciloscopia negativa foram definidos por critério laboratorial (cultura positiva para o *Mtb* em espécime respiratório) ou clínico, isto é, pessoas que atenderam aos critérios de inclusão e que apresentaram melhora clínica após três meses de tratamento contra a TB pulmonar de acordo com a avaliação cega realizada por três médicos diferentes. As pessoas cujas baciloscopia e cultura para *Mtb* foram negativas e que não apresentaram alterações radiográficas de tórax após seis meses de seguimento foram classificados como não portadores de TB pulmonar (MELLO et al., 2006).

Entre abril de 1996 e dezembro de 1998, 551 pessoas foram elegíveis, dentre eles, 270 tiveram TB pulmonar com baciloscopia negativa e foram incluídos no estudo. A amostra original foi dividida em dois grupos equivalentes a partir de alocação aleatória: um para a construção dos modelos e outro para validação. Os autores concluíram que foi possível gerar modelos preditivos para pessoas com TB pulmonar e baciloscopia negativa com sensibilidade entre 64% e 71%; especificidade entre 59% e 76%; e área sob a curva ROC (sigla em inglês para *receiver operator characteristic*) entre 68% e 75% (MELLO et al., 2006).

Outro estudo, utilizou a aprendizagem de máquina para identificar o perfil de citocinas da ILTB e do risco de reativação da infecção em indivíduos não expostos ao *Mtb*, pessoas com ILTB não tratada, e pessoas com ILTB tratada, portanto, com baixo risco de reativação da infecção. Os fatores de risco para a ILTB, progressão para TB ativa e/ou reativação da infecção foram obtidos a partir de um questionário validado e da revisão de prontuários. O diagnóstico de ILTB foi feito de acordo com os critérios do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, sigla em inglês para *Center for Disease Control and Prevention*), avaliação dos fatores de risco para a TB e de resultados anteriores para a PT e para o QFT-IT®. Uma plataforma de modelagem preditiva multifatorial modificada (*Online TST/IGRA interpreter*), ajustada pelo efeito do TPT,

também foi aplicada para estimar o risco cumulativo de reativação da infecção em todos os indivíduos (ROBISON et al., 2021).

A aprendizagem de máquina aplicada para determinar os biomarcadores associados ao diagnóstico de ILTB e ao maior do risco de reativação da infecção foi a de floresta aleatória (conhecida por sua nomenclatura em inglês *random forest*) em duas etapas. Um total de 65 indivíduos, incluindo 32 indivíduos com diagnóstico de ILTB identificados pelos resultados do QFT-IT® e/ou da PT e cinco pessoas imunossuprimidos para várias condições clínicas foram incluídos no grupo de casos. A maioria dos participantes eram profissionais de saúde (73%) com diferentes riscos de exposição à TB e 15,4% tinham história prévia de vacinação com o BCG. Vinte e três indivíduos com resultado negativo para o QFT-IT® e risco cumulativo para TB baixo foram incluídos no grupo controle. Oito indivíduos que receberam tratamento prévio para a ILTB foram considerados de baixo risco para reativação da infecção. A acurácia do modelo preditivo identificado para a ILTB foi de 87,4% e de 85,5% para o maior risco de reativação. Os autores concluem que uma abordagem diagnóstica multiparamétrica para detectar assinaturas de biomarcadores pode melhorar a estratificação de risco da ILTB (ROBISON et al., 2021).

Luo e colaboradores (2022) utilizaram a aprendizagem de máquina para diferenciar o diagnóstico de TB ativa e ILTB a partir de indicadores laboratoriais de pacientes de um hospital na China. Um total de 2.619 participantes (1.025 com TB ativa e 1.594 ILTB) foram incluídos na coorte de treinamento dos modelos e outros 942 indivíduos (388 com TB ativa e 554 ILTB) na de validação. O caso de TB ativa foi definido como aquele com cultura e/ ou GeneXpert MTB/RIF com amostra de escarro ou lavado broncoalveolar positivos. A cepa de Mtb foi identificada por sequenciamento do 16S rRNA. O caso de ILTB foi definido pelo resultado positivo ao T-SPOT® TB sem evidências clínicas, microbiológicas ou radiológicas de TB ativa, bem como histórico de TB. As pessoas com TB ativa apresentaram níveis significativamente mais elevados na razão antígeno específico do MTB/fitoaglutinina e do coeficiente de variação da largura de distribuição do volume de hemácias, e níveis mais baixos de albumina e contagem de linfócitos do que os indivíduos com a ILTB. Seis modelos foram construídos: *gradient boosting machine* (GBM), *multivariate adaptive regression splines* (MARS), *bootstrap aggregating* (Bagging), modelo linear generalizado (GLM, sigla em inglês para *generalized linear model*), rede neural. O modelo obtido a partir do GBM foi

o que apresentou melhor desempenho. Para o conjunto de treinamento ($n = 1965$), o modelo GBM diferenciou TB ativa de ILTB no conjunto de teste com uma sensibilidade de 84,4% e uma especificidade de 92,7%. A validação realizada em uma coorte independente confirmou esses achados com uma sensibilidade de 87,6% e especificidade de 91,3% (LUO et al., 2022).

Apesar de um corpo substancial de literatura metodológica sobre como desenvolver um modelo preditivo, a maioria dos modelos apresentam limitações metodológicas. Steyerberg e Vergouwe (2014) propuseram sete etapas para a construção de um modelo preditivo: (i) definição da questão do estudo e avaliação inicial dos dados; (ii) codificação das variáveis preditivas; (iii) especificação do modelo; (iv) estimação do modelo; (v) avaliação do desempenho do modelo; (vi) validação interna; e (vii) apresentação do modelo (Figura 13) (STEYERBERG; VERGOUWE, 2014).

Figura 13 - Ilustração das sete etapas para o desenvolvimento de um modelo preditivo proposto por Steyerberg e Vergouwe (2014).

Step	Specific issues	GUSTO-I model
1. Problem definition and data inspection	Aim: predictors or predictions? Selection, predictor definitions, and completeness, endpoint definition	Aim is both insights in which predictors are important and to provide individualized risk predictions Prospective data collection in a randomized trial with a hard endpoint (30-day mortality). Missing predictor values were imputed
2. Coding of predictors	Continuous predictors Combining categorical predictors	Extensive checks of transformations for continuous predictors Categories kept separate, e.g. for location of infarction
3. Model specification	Selection of main effects? Assessment of assumptions?	Stepwise selection; appropriate because of very large sample size Additivity checked with interaction terms; one included (age $\times$ Killip class)
4. Model estimation	Shrinkage included?	Not necessary
5. Model performance	Appropriate measures used?	Calibration and discrimination, but no indicators of clinical usefulness
6. Model validation	Internal validation including model specification and estimation?	Bootstrap and 10-fold cross-validation
7. Model presentation	Format appropriate for audience	No; complex formula in appendix

Fonte: retirado de (STEYERBERG; VERGOUWE, 2014).

1.10 Avaliações econômicas em saúde, testes de diagnóstico da ILTB e profissionais de saúde

Os gestores dos sistemas de saúde se deparam com grandes desafios para identificar a alocação ótima dos recursos disponíveis para maximizar a saúde, como a crescente inovação tecnológica em ritmos exponenciais, o aumento proporcional nos gastos de saúde, a restrição de recursos no orçamento, a pressão da indústria, da mídia e dos profissionais de saúde, a demanda de usuários por direitos pautada nos princípios de integralidade e universalidade do SUS, e a consequente judicialização da saúde (EICHLER et al., 2004; LARANJEIRA, FERNANDA DE OLIVEIRA; PETRAMALE, 2012).

Países como Austrália, Canadá, Suécia e Reino Unido, que possuem sistemas públicos de saúde, têm usado a avaliação econômica na tomada de decisão; outros ainda não a usam, mas há um crescente conhecimento de que a alocação de recursos deve ser feita de uma forma mais sistemática do que intuitiva (DRUMMOND et al., 2015; EICHLER et al., 2004).

Na área de avaliação de tecnologias em saúde, a avaliação econômica é o nome genérico de um conjunto de técnicas de análise, que avalia comparativamente duas ou mais tecnologias, programas ou ações por meio da mensuração sistemática de custos e resultados de cada uma delas. A finalidade principal é a de fornecer aos tomadores de decisão informações sobre os prós e contras de uma nova tecnologia em relação às outras alternativas disponíveis (DRUMMOND et al., 2015).

A Conitec foi instituída a partir da publicação da Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolo clínico ou diretriz terapêutica (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O termo “tecnologias em saúde” inclui medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte, programas e protocolos assistenciais, através dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A avaliação das tecnologias submetidas à Conitec deve considerar, necessariamente, as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança, e ainda as análises econômicas comparativas dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. Assim, os estudos de avaliação econômica são critérios indispensáveis para a tomada de decisão sobre a incorporação de tecnologias no SUS (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

As avaliações econômicas em saúde são definidas como técnicas analíticas formais para comparar diferentes alternativas de ação propostas, levando em consideração custos e consequências para a saúde, positivas e negativas, e baseiam-se no conceito de custo de oportunidade cuja aplicação de recursos em determinados programas e tecnologias implica a não provisão de outros programas ou tecnologias (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; DRUMMOND et al., 2015).

Existem diferentes abordagens para a análise econômica de tecnologias em saúde. As chamadas avaliações econômicas parciais caracterizam-se pela descrição ou análise dos custos e podem conter informações sobre o desempenho de uma determinada tecnologia; no entanto, não há comparação dos custos e das consequências para a saúde entre duas ou mais alternativas, como os estudos de impacto orçamentário, usados na estimativa do incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação ou retirada de uma tecnologia de saúde de acordo com a perspectiva sob análise. Esse tipo de avaliação econômica é geralmente realizado após estudos de custo-efetividade, embora também possam ser realizados nas fases iniciais do processo de avaliação de tecnologias em saúde, quando for possível tomar a decisão de incorporação unicamente com evidências de eficácia, efetividade e segurança (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

As avaliações econômicas completas caracterizam-se pela comparação dos custos e de alguma medida de desempenho das alternativas consideradas e são as ferramentas de eleição para a realização de análises econômicas que contemplem a incorporação ou substituição de novas intervenções no sistema de saúde. Há quatro tipos fundamentais de avaliações econômicas completas (Quadro 2) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Quadro 2 – Tipos e características de quatro avaliações econômicas completas.

Tipos	Características
Custo-efetividade	As consequências em saúde são aferidas em unidade natural de benefício clínico, como por exemplo, anos de vida salvos, número de eventos evitados, número de mmHg reduzidos na pressão arterial.
Custo-minimização	Caso particular dos estudos de custo-efetividade, no qual a efetividade das intervenções comparadas pode ser considerada equivalente, sendo o elemento principal da análise, a determinação de qual das alternativas implicará menores custos.
Custo-utilidade	A unidade de medida do benefício clínico é a “utilidade”, que consiste em uma medida combinada de benefícios em tempo de vida e em qualidade de vida [por exemplo: os anos de vida ajustados por qualidade (QALY, sigla em inglês para <i>quality adjusted life years</i>)].
Custo-benefício	Tanto o consumo de recursos quanto o benefício em saúde estão medidos em unidades monetárias e o valor resultante representa o benefício financeiro líquido.

Fonte: adaptado do (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Ao considerar as evidências sobre análises econômicas em saúde e os testes de sensibilidade cutânea com base em antígenos específicos do Mtb para o diagnóstico da ILTB, a OMS identificou poucos estudos sobre o tema e dentre eles um estudo de análise de custo e efetividade que avaliou o uso do C-TST®, do Diasintest® e do QFT-Plus® comparado com a PT para o diagnóstico de ILTB em PVHIV na perspectiva do SUS e no horizonte temporal de 20 anos a partir de um modelo de Markov (STEFFEN et al., 2020). O principal desfecho foi o custo [dólares Americanos (US\$), 2020] por anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs, sigla em inglês para *quality-adjusted life years*). No caso base, a estratégia com o Diasintest® foi dominante sobre todas as outras estratégias com estimativa de economia por QALY de US\$ 1.375. Nas análises de sensibilidade, todas as estratégias foram mais econômicas em comparação com a PT, uma vez que a PT identifica mais sujeitos elegíveis para o TPT (resultados falso-positivos) devido à baixa especificidade (STEFFEN et al., 2020).

Diante disso, em vista de obter informações sobre a estrutura de modelos e outros parâmetros utilizados em estudos similares, que auxiliassem a construção do modelo de custo-efetividade, realizou-se uma busca rápida da literatura, assistemática, sobre os

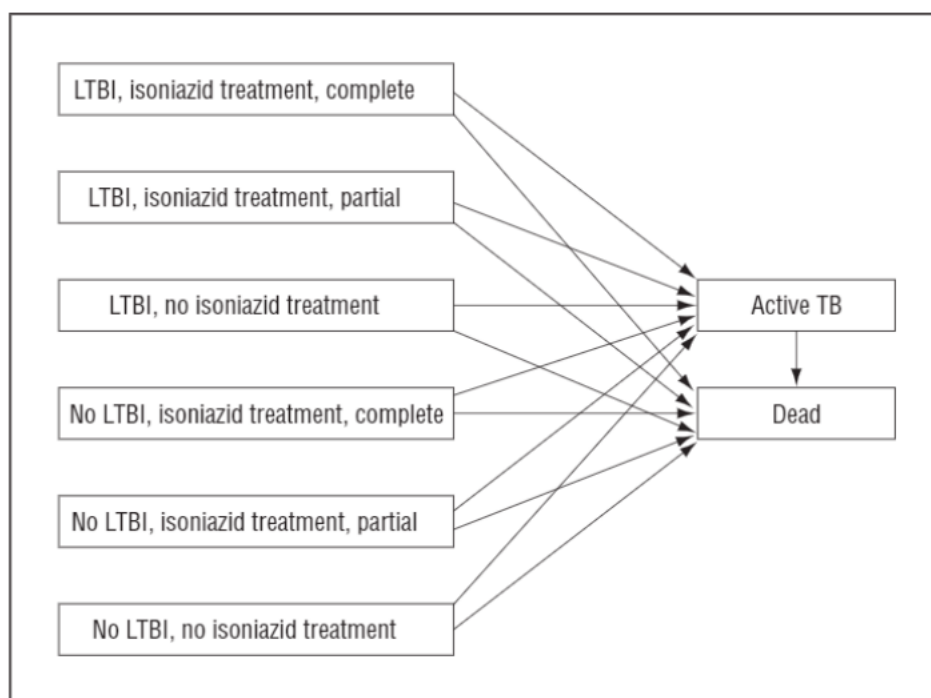
estudos de custo-efetividade completos dos testes de diagnóstico da ILTB aplicados a profissionais de saúde.

Perio e colaboradores (2009) avaliaram o custo-efetividade de dois IGRAs e da PT para o diagnóstico de ILTB entre profissionais de saúde admitidos na *Veterans Health Administration* – USA, a partir da elaboração de um modelo de Markov (Figura 14), na perspectiva da sociedade e com horizonte temporal de todo o tempo de vida do indivíduo. A efetividade foi estimada por QALYs. A taxa de desconto anual foi de 3% para os custos e para a efetividade. Os profissionais de saúde foram separados em dois grupos: previamente vacinados ou não com a BCG. As estratégias avaliadas foram: QFT-G®, QFT-IT® ou a PT. O critério para recomendar o TPT foi o de apresentar resultado positivo aos testes avaliados na admissão e ter o diagnóstico de TB ativa descartado. Para os profissionais de saúde não vacinados com o BCG, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do QFT-G em comparação com o QFT-IT® foi de US\$ 14.092/QALY. Para aqueles vacinados com o BCG, a RCEI do QFT-G comparado com o QFT-IT® é de US\$ 103.047/QALY. Ambos os IGRAs foram mais eficazes e menos onerosos que a PT no caso base e na análise de sensibilidade probabilística, independentemente de o profissional de saúde ter sido previamente vacinado com o BCG. Os autores não avaliaram o risco de conversão aos testes de diagnóstico da ILTB entre os profissionais de saúde (DE PERIO et al., 2009).

Um outro estudo avaliou o custo-efetividade de diferentes estratégias de triagem para a ILTB em uma coorte de 103 profissionais de saúde de um hospital universitário na Espanha durante dois anos (DEL CAMPO et al., 2012). As estratégias de triagem consideradas foram: apenas a PT (ponto de corte de ≥ 5 ou ≥ 10 mm), QFT-G, e PT seguida pelo QFT-G quando o resultado da PT foi positivo (≥ 5 mm) comparadas com a não realização da triagem. Aqueles que apresentaram resultado positivo para qualquer uma das estratégias e tiveram o diagnóstico de TB ativa descartado, receberam recomendação de TPT com 6H. O número de casos de TB ativa evitados e o número necessário para tratar foram calculados para cada estratégia de triagem. Os autores, aparentemente, não aplicaram taxa de desconto para os custos e para a efetividade. A estratégia que utilizou primeiro a PT seguida pelo QFT-G foi a mais custo-efetiva (€ 14.211 por caso de TB prevenido) no caso base e na análise de sensibilidade

determinística univariada. Os autores também não avaliaram o risco de conversão aos testes de diagnóstico da ILTB entre os profissionais de saúde.

Figura 14 - Diagrama simplificado dos principais estados de saúde do modelo de Markov utilizado por Perio e colaboradores (2009). As setas indicam a direção na qual o profissional de saúde pode passar de um estado de saúde para outro a cada ano.



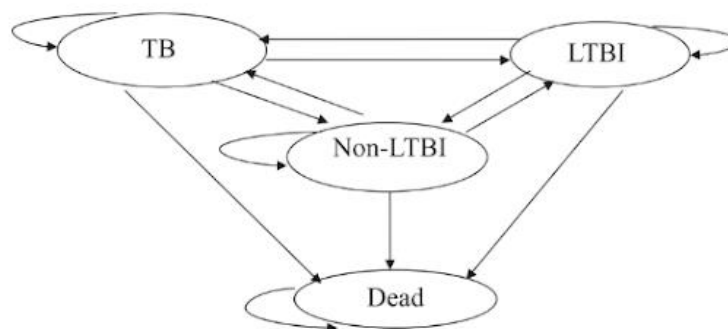
Legenda: LTBI – *latente tuberculosis infection*; TB - *tuberculosis*.

Fonte: retirado de (DE PERIO et al., 2009).

Kowada e colaboradores (2015), avaliaram o custo-efetividade de seis estratégias para triagem de profissionais de saúde: i) PT com ponto de corte ≥ 5 mm para aqueles não vacinados com o BCG; ii) PT com ponto de corte ≥ 10 mm para os vacinados com o BCG; iii) QFT-IT®; iv) T-SPOT® TB seguido pelo QFT-IT®; v) PT seguida do T-SPOT® TB, e vi) realização de raio-x de tórax, a partir de um modelo de Markov, em uma coorte hipotética com profissionais de saúde com 30 anos ou mais na ocasião da admissão e outra com profissionais de saúde com até 60 anos de idade que trabalhavam em uma enfermaria de alto de risco para a TB, na perspectiva de um hospital no Japão. Os profissionais de saúde que apresentaram PT e/ou IGRAs positivos e tiveram o

diagnóstico de TB ativa descartado receberam a recomendação de TPT com 6H. Na estratégia que utilizou o raio-x de tórax, quando sugestivo para TB ativa, realizava-se baciloscopia e/ou cultura de escarro e, de acordo com o resultado, o profissional de saúde recebia tratamento para TB ativa, caso contrário, nenhum acompanhamento era necessário. Quatro estados de saúde foram considerados: não ILTB, ILTB, TB e óbito (Figura 15). A medida de eficácia foi o QALYs. A taxa de desconto anual foi de 3% para os custos e para a efetividade (KOWADA; TAKASAKI; KOBAYASHI, 2015).

Figura 15 - Diagrama simplificado dos principais estados de saúde do modelo de Markov utilizada por Kowada e colaboradores (2014). As setas indicam a direção na qual o profissional de saúde pode passar de um estado de saúde para outro a cada ano.



Legenda: LTBI – *latente tuberculosis infection*; TB - *tuberculosis*.

Fonte: retirado de (KOWADA; TAKASAKI; KOBAYASHI, 2015).

A estratégia com o QFT-IT® foi a mais custo-efetiva ao considerar como valor de disposição a pagar de US\$ 50.000/QALYs ganhos (no momento da admissão: US\$ 334,91, 21.071 QALYs; e naqueles profissionais que trabalhavam em uma enfermaria de alto risco para TB: US\$ 1.050,32, 20.968 QALYs). Na análise de sensibilidade univariada, a RCEI foi sensível à taxa de ILTB e à taxa de vacinação com o BCG. A estratégia com a PT seguida por QFT-IT® foi mais custo-efetiva do que aquela com o QFT-IT® quando a taxa de ILTB foi <0,026 e < 0,08 na coorte de profissionais avaliados no momento da admissão e naquela dos profissionais que trabalhavam em enfermaria de alto risco para TB, respectivamente. Na análise de sensibilidade probabilística, a

estratégia com o QFT-IT® permaneceu a mais custo-efetiva quando comparada com as demais (KOWADA; TAKASAKI; KOBAYASHI, 2015).

Como alternativa à triagem anual de profissionais de saúde, Mullie e colaboradores (2017) analisaram o custo-efetividade para estratégias de triagem com a PT e com o QFT-IT® entre profissionais de saúde norte-americanos em três cenários: i) triagem anual; ii) triagem direcionada na qual os trabalhadores que realizavam atividades assistenciais classificadas como de alto risco (por exemplo, fisioterapia respiratória) foram testados anualmente e os demais somente após exposição reconhecida; e iii) triagem somente após exposição, onde todos os trabalhadores foram testados somente após uma exposição reconhecida. A perspectiva do estudo foi a do sistema de saúde, em uma coorte de profissionais de saúde com teste inicial para a ILTB negativo, horizonte temporal de 20 anos e taxa de desconto anual de 3% para os custos e para a efetividade. Considerou-se duas medidas de desfecho: QALYs e o número de casos de TB ativa evitados. Estimaram a RCEI como o custo adicional por QALY ganho ou por caso adicional de TB prevenido em comparação com a estratégia de maior custo. Os profissionais de saúde que apresentaram conversão para qualquer um dos dois testes de diagnóstico da ILTB, receberam TPT com isoniazida após a exclusão do diagnóstico de TB ativa. Os autores também avaliaram os três diferentes cenários considerando um maior risco para a ILTB (MULLIE et al., 2017).

A estratégia de triagem anual com a PT gerou uma RCEI de US\$ 1.717.539 por caso adicional evitado comparada com a de triagem direcionada com esse mesmo teste, que por sua vez gerou uma RCEI de US\$ 426.678 por caso adicional evitado quando comparada com a estratégia de triagem com a PT apenas após a exposição. No cenário alternativo de maior risco para a ILTB, a estratégia de triagem anual com a PT apresentou uma RCEI de US\$ 426.678 por caso adicional evitado em comparação com a estratégia de direcionada utilizando esse mesmo teste, que custou cerca de US\$ 52.552 por caso adicional evitado versus apenas triagem com a PT após a exposição. Ao considerar como desfecho o QALYs, tanto para o cenário de menor quanto para o de maior risco para a ILTB, a estratégia de triagem anual apresentou menor QALYs em comparação com a de triagem direcionada ou aquela realizada apenas após a exposição. Em todos os casos, o QFT-IT® apresentou maior custo que a PT com limitada diferença na efetividade (MULLIE et al., 2017).

Outro estudo de avaliação econômica em saúde, realizado na perspectiva do SUS, utilizou um modelo analítico de decisão, caracterizado por uma árvore de probabilidades de eventos, para simular cinco estratégias diagnósticas para detecção e tratamento da ILTB entre profissionais de saúde da atenção básica à saúde: i) PT (ponto de corte ≥ 5 mm); (b) PT (ponto de corte ≥ 10 mm); iii) QFT-IT®; iv) PT (ponto de corte ≥ 5 mm) e, em seguida, o QFT-IT® quando PT positiva; v) PT (ponto de corte ≥ 10 mm) e, em seguida, o QFT-IT® quando PT positiva. Foram utilizadas duas medidas de efetividade: número de indivíduos corretamente classificados para infecção, isto é, o somatório dos verdadeiros infectados e verdadeiros não infectados, e o número de casos de TB ativa evitados a partir do diagnóstico da ILTB seguido pelo uso do TPT com 6H. O horizonte temporal foi de um ano. Todos os profissionais diagnosticados com a ILTB receberam prescrição de TPT com 6H após exclusão do diagnóstico de TB ativa (LOUREIRO et al., 2019).

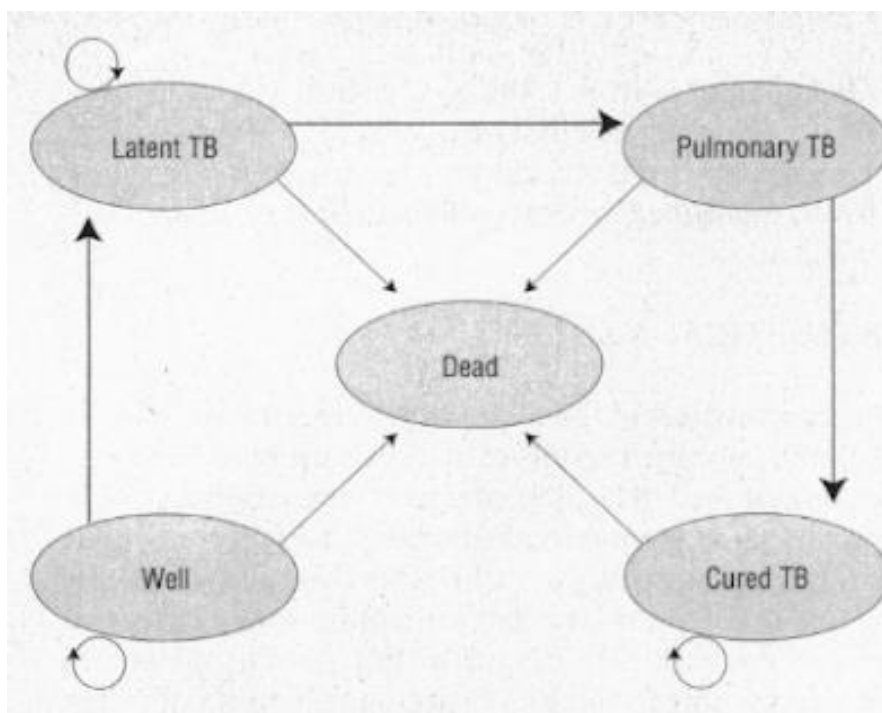
A estratégia de triagem com a PT (ponto de corte ≥ 10 mm) foi a mais custo-efetiva com um custo de US\$ 4,70 por caso corretamente classificado e US\$ 7,75 por caso de TB ativa evitado. Na análise de sensibilidade univariada, ao considerar como desfecho o número de profissionais de saúde corretamente classificados pelos testes, a estratégia de triagem com a PT no ponto de corte ≥ 5 mm tornou-se custo-efetiva apenas quando a sensibilidade da PT (ponto de corte ≥ 10 mm) aumentou para o limite superior ou quando a sensibilidade da PT (ponto de corte ≥ 5 mm) foi reduzida para o limite inferior. Quando o desfecho sob avaliação foi o número de casos de TB ativa evitados, a estratégia de triagem com a PT no ponto de corte ≥ 5 mm também se tornou mais custo-efetiva ao reduzir a sensibilidade da PT ou ao reduzir a especificidade da PT no ponto de corte de 10 mm, com aumento substancial nos custos (LOUREIRO et al., 2019).

A partir de uma revisão sistemática da literatura sobre análise de custo-efetividade da triagem para a ILTB entre populações sob alta risco de infecção, como os profissionais de saúde (DIEL; LAMPENIUS; NIENHAUS, 2015), identificaram-se mais três estudos (ERALP et al., 2012; NETTLEMAN; GEERDES; ROY, 1997; SALPETER; SALPETER, 2004).

Nettleman e colaboradores (1997), elaboraram um modelo de Markov para realizar uma análise de custo-efetividade em uma coorte hipotética de médicos entre 24 e 70 anos que trabalhavam nas faculdades de medicina no EUA com três estratégias: i) PT

realizada anualmente; ii) PT realizada a cada seis meses; e iii) utilização de uma vacina hipotética. A taxa de desconto foi 5% sobre os custos. A perspectiva foi a do empregador, o horizonte temporal foi de todo o tempo de vida do indivíduo e a efetividade foi mensurada em casos de TB ativa evitados, vidas salvas e em anos de vida salvos. Os estados de saúde estão apresentados na Figura 16. O TPT com 6H foi recomendado para os profissionais de saúde que apresentaram conversão à PT e após excluir o diagnóstico de TB ativa (NETTLEMAN; GEERDES; ROY, 1997).

Figura 16- Diagrama simplificado dos principais estados de saúde do modelo de Markov utilizada por Nettleman e colaboradores (1997). As setas indicam a direção na qual o profissional de saúde pode passar de um estado de saúde para outro a cada ano.



Legenda: TB - *tuberculosis*.

Fonte: retirado de (NETTLEMAN; GEERDES; ROY, 1997).

A estratégia de triagem com a realização anual da PT implicou em um custo de US\$ 29.000 por ano de vida salvo e de US\$ 39.000 por caso de TB pulmonar evitado. A estratégia de triagem a cada seis meses foi a alternativa menos custo-efetiva para a população, exceto quando considerado um maior risco de adquirir a infecção. A estratégia

que utilizou uma vacina hipotética contra a TB com 50% de eficácia seria a com menor custo e preveniria mais casos de TB pulmonar quando comparado com as estratégias que utilizaram a PT (NETTLEMAN; GEERDES; ROY, 1997). No entanto, os autores consideraram implicitamente uma sensibilidade e especificidade de 100% para a PT, e nem os custos do programa de rastreamento com a PT nem o TPT com 6H foram fornecidos (DIEL; LAMPENIUS; NIENHAUS, 2015; SALPETER; SALPETER, 2004).

Salpeter e Salpeter (2004) desenvolveram um modelo de Markov com duas árvores de probabilidades de eventos para triagem de ILTB com a PT em profissionais de saúde nos EUA em três coortes hipotéticas: baixo, moderado ou alto risco de exposição ao Mtb. Para os profissionais de saúde que apresentaram resultado positivo ao primeiro teste, a árvore de probabilidades apresentava duas opções: TPT com 6H ou nenhum tratamento, e o horizonte temporal foi o de toda a vida do indivíduo. Para aqueles profissionais de saúde sem evidência de infecção na avaliação inicial, foram definidas quatro alternativas de intervalos para a realização de triagem para a ILTB: seis meses, um ano, dois anos ou cinco anos. Todos os profissionais de saúde que apresentassem conversão à PT receberam TPT com 6H. O horizonte temporal foi o de 12 anos e os resultados foram comparados com a não realização de triagem durante esse período. A medida de desfecho foi o número de casos de TB ativa evitados e a taxa de desconto anual de 3% para os custos e para a efetividade (SALPETER; SALPETER, 2004).

Com base na suposição de que as taxas anuais de novas infecções por Mtb foram de 0,3%, 1% e 3% nos três grupos de risco de exposição (baixo, moderado e alto, respectivamente), e que um profissional de saúde infectado tem um risco de progressão para TB ativa de 3% nos primeiros anos após a infecção, e que cada caso de TB ativa causa outros 1,2 casos adicionais, a economia por caso evitado variou entre US\$ 14.800 a US\$ 15.700 nos três grupos de risco. O baixo custo da PT (US\$ 10) e do TPT com 6H (US\$ 110) contrastaram com o custo comparativamente alto para o tratamento de um caso de TB ativa (US\$ 18.200). A sensibilidade e a especificidade da PT, aparentemente, foram assumidas como de 100% (DIEL; LAMPENIUS; NIENHAUS, 2015; SALPETER; SALPETER, 2004).

Eralp e colaboradores (2012) investigaram as mesmas estratégias que del Campo e colaboradores (2012) para a triagem de profissionais de saúde apenas no momento da admissão (ERALP et al., 2012). Em contraste com del Campo et al. (2012), construíram um modelo de Markov com um horizonte temporal de 20 anos e utilizaram como medida

de efetividade anos de vida ganho (DEL CAMPO et al., 2012). A perspectiva foi a do Serviço Nacional de Saúde (NHS, sigla em inglês para *National Health Service*) do Reino Unido e da sociedade. A estratégia de triagem com a realização da PT e em seguida do IGRA quando o resultado da PT positiva foi mais custo-efetiva do que aquela com apenas o IGRA. Esta última abordagem apresentou 0,0014 ano de vida ganho a mais, mas com custo incremental de £15.757 por profissional de saúde testado (ERALP et al., 2012).

CAPÍTULO 2

Em todos esses anos nessa indústria vital,
essa é a primeira vez que isso me acontece.

Pica-Pau

2 JUSTIFICATIVA

A ILTB é um elemento crítico no progresso global em direção à eliminação da TB. A triagem sistemática e o TPT para as pessoas sob alto risco de progressão para TB ativa, como os profissionais de saúde especialmente aqueles de países com alta incidência da doença (APRIANI et al., 2019), são um dos componentes-chave do Pilar 1 da Estratégia End TB da OMS (WHO, 2012). Em setembro de 2018, no primeiro UNHLM sobre TB, os Estados membros endossaram uma declaração política comprometendo-se a diagnosticar e tratar 40 milhões de pessoas com TB até o final de 2022 e fornecer TPT para 30 milhões de indivíduos nesse período (UNITED NATIONS, 2018).

Apesar disso, globalmente, a implementação do TPT permaneceu abaixo do ideal, principalmente em muitos países de baixa e média renda onde a TB permanece um grave problema de saúde pública (FOX et al., 2021). Entre 2018 e 2020, ao considerar as metas definidas pelo UNHLM, 29% dos contatos domiciliares de casos índices de TB ativa menores de 5 anos e apenas um 1,6% daqueles com 5 anos ou mais receberam TPT. Por outro lado, entre as PVHIV, a meta estabelecida foi superada, isto é, o TPT foi disponibilizado para mais de 6 milhões de pessoas nessa condição (WHO, 2021a).

As barreiras à expansão do TPT incluem consciência insuficiente da importância do TPT pelos profissionais de saúde, envolvimento limitado dos programas de controle da TB em estratégias preventivas, capacidade limitada para diagnosticar a ILTB e de excluir TB ativa, disponibilidade insuficiente dos regimes de tratamento, bem como a duração das opções de TPT (FOX et al., 2021). Ao considerar a cascata de cuidado para os casos de ILTB, identifica-se que as maiores perdas ocorrem na etapa inicial, isto é, a de identificação dos contatos a partir da realização de teste diagnóstico e da avaliação médica (ALSDURF et al., 2016).

Apesar dos avanços clínicos e científicos para o diagnóstico da ILTB e para o TPT, o acesso a essas inovações continua um desafio para a maioria das pessoas que vivem com a infecção (PAI et al., 2019). A pandemia de covid-19 criou uma crise de saúde sem precedentes e um impacto socioeconômico substancial (FUADY; HOUWELING; RICHARDUS, 2021) e aumentou os desafios que se apresentam aos sistemas nacionais de saúde relacionados à sustentabilidade financeira diante da crescente demanda por serviços e tecnologias sanitárias, de forma a assegurar o acesso, segundo os preceitos do direito à saúde em cada país.

Esta tese se justifica pela necessidade de se avaliar estratégias para a triagem da ILTB entre os profissionais de saúde que viabilizem o uso mais eficiente dos recursos disponíveis. A construção de um modelo preditivo, a partir da utilização de aprendizagem de máquina, poderá auxiliar na identificação de profissionais de saúde que mais se beneficiariam com a realização dos testes de triagem para a ILTB. Além disso, a análise de custo-efetividade de diferentes estratégias de triagem para a ILTB nessa população na perspectiva do SUS apresenta-se como uma das ferramentas para os gestores que buscam os melhores investimentos por fornecerem os custos e expectativas de efetividade para diferentes estratégias.

CAPÍTULO 3

There are many hypotheses in science which are wrong. That's perfectly all right; they're the aperture to finding out what's right. Science is a self-correcting process. To be accepted, new ideas must survive the most rigorous standards of evidence and scrutiny.

Carl Sagan

3 HIPÓTESES

Nesta tese foram testadas as seguintes hipóteses:

- Existem características capazes de prever acuradamente a ILTB em profissionais de saúde com provável resultado negativo para dois testes de diagnóstico da infecção (PT e QFT-IT®).
- O Diasintest®, C-TST® ou o QFT-Plus® é mais custo-efetivo do que a PT para a triagem da ILTB em profissionais de saúde na perspectiva do SUS.

CAPÍTULO 4

Enquanto eu tiver perguntas e não houver respostas, continuarei a escrever.

Clarice Lispector

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar estratégias de triagem para a ILTB em profissionais de saúde.

4.2 Objetivos específicos

Primeiro artigo

Identificar características capazes de prever acuradamente a ILTB em profissionais de saúde com alta probabilidade de terem resultado negativo para dois testes diagnósticos disponíveis para essa infecção: PT e QFT-IT®.

Segundo artigo

Avaliar o custo-efetividade comparando a estratégia de diagnóstico atual para a ILTB entre profissionais de saúde, baseada na realização da PT, e estratégias com o Diasintest®, o C-TST® e o QFT-Plus®.

CAPÍTULO 5

Amar e mudar as coisas me interessa mais.

Belchior

5 MÉTODOS

A seção de métodos será dividida em duas partes: a primeira, referente ao primeiro artigo, um estudo transversal para identificar características capazes de predizer acuradamente a ILTB em profissionais de saúde com alta probabilidade de terem resultado negativo para dois testes diagnósticos disponíveis para triagem da infecção (PT e QFT-IT®); e a segunda, referente ao segundo artigo, será uma avaliação de custo-efetividade comparando a estratégia de diagnóstico atual para a ILTB entre profissionais de saúde, baseada na realização da PT, e estratégias com os testes: Diaskintest®, C-TST® e QFT-Plus®.

5.1 Primeiro artigo

Título: *“Classification and regression trees for predicting the risk of a negative test result for tuberculosis infection in Brazilian healthcare workers: a cross-sectional study”.*

5.1.1 Desenho do estudo e fonte de dados

Analisou-se fatores potencialmente associados ao risco de ter resultados negativos para dois testes de diagnóstico de ILTB em profissionais de saúde (PT e QFT-IT®) disponíveis em um banco de dados de um estudo transversal multicêntrico realizado anteriormente (PRADO et al., 2017; SOUZA et al., 2014).

O banco de dados contém informações sobre as características sociodemográficas e das unidades de saúde, além de dados sobre as condições de trabalho, coletados em entrevistas presenciais realizadas entre junho de 2011 e setembro de 2013, bem como o resultado da avaliação da cicatriz vacinal do BCG (identificada a partir da observação da cicatriz), do QFT-IT® e da PT de profissionais de saúde que atuavam na atenção primária à saúde em cinco capitais brasileiras que apresentavam as maiores taxas de incidência de TB no momento da coleta de dados: Cuiabá – Mato Grosso (incidência de TB de 52/100.000 habitantes), Manaus – Amazonas (71/100.000 habitantes), Salvador – Bahia (60/100.000 habitantes), Porto Alegre – Rio Grande do Sul (87/100.000 habitantes) e Vitória – Espírito Santo (40/100.000 habitantes) (BRASIL, 2009).

5.1.2 Local e população do estudo

Para o estudo original, as unidades de atenção primária à saúde foram selecionadas por amostragem aleatória simples e classificadas em três categorias sanitárias: unidades básicas de saúde, unidades de saúde com estratégia saúde da família e unidades básicas de saúde com programa de agentes comunitários de saúde (ACS). O número de unidades de saúde foi definido com base no número de profissionais em cada unidade e estratificado por tipo de organização do serviço. Todos os médicos, enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem, e ACS das unidades selecionadas foram convidados a participar do estudo, sendo incluídos na pesquisa aqueles que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. A descrição do procedimento de amostragem está disponível no artigo de Prado e colaboradores (2017) (PRADO et al., 2017).

Foram critérios de exclusão:

- ✓ ter infecção por HIV conhecida;
- ✓ resultado reagente ao teste rápido para triagem da infecção por HIV;
- ✓ já ter tido TB ativa;
- ✓ ter tratado ILTB; e

- ✓ gravidez.

Foi critério de perda: não retornar para a leitura da PT.

Concordaram em participar do estudo 740 profissionais de saúde. Destes, sete foram excluídos por relatarem histórico de diagnóstico e tratamento para TB ativa, um apresentou resultado de teste rápido para o HIV reagente e dois recusaram a realização da coleta de amostra de sangue total; houve 22 perdas por não comparecimento para leitura do resultado da PT. Entrevistas para obter informações sociodemográficas, clínicas e ocupacionais foram realizadas por profissionais treinados para o estudo.

5.1.3 Variáveis do banco de dados

Desfecho

Os 708 profissionais de saúde foram classificados em dois grupos de comparação definidos a partir do resultado qualitativo da PT ($\geq 5\text{mm}$) e do QFT-IT®, realizados no estudo anterior: ao menos um dos testes positivos, PT ou QFT-IT® (ou ambos), e ambos os testes negativos. Como não há um teste de diagnóstico padrão ouro para a ILTB, consideramos qualquer teste positivo como evidência da infecção (WHO, 2018).

Variáveis preditivas

Após revisão assistemática da literatura (ASHMAN et al., 2010; JEON; MURRAY, 2008; MENZIES; JOSHI; PAI, 2007; PRADO et al., 2017; RODRIGUES et al., 2009; ROGERIO et al., 2015; SOTO CABEZAS et al., 2017; TIAGO RICARDO MOREIRA; ELIANA ZANDONADE; ETHEL LEONOR NOIA MACIEL, 2010; ZHANG et al., 2017), as seguintes variáveis preditivas foram selecionadas no banco de dados:

- ✓ incidência de TB na cidade – intermediária (incidência de TB $< 50/100.000$) versus alta (incidência de TB $\geq 50/100.000$);

- ✓ tipo de atenção prestada às pessoas com TB no município (centralizada - município onde o tratamento das pessoas com TB ocorre apenas em unidades de referência; ou descentralizada – município onde o tratamento para as pessoas com TB está disponível em todas as unidades básicas de saúde);
- ✓ categoria sanitária da unidade de saúde (unidades básicas de saúde, unidades de saúde com estratégia saúde da família e unidades básicas de saúde com programa de ACS);
- ✓ trabalhar em unidade básica de saúde com atendimentos especializados, incluindo serviços de TB (não ou sim);
- ✓ trabalhar em serviços de referência para a TB (não ou sim);
- ✓ fluxo de ar na unidade (sem porta ou janela aberta versus pelo menos uma porta ou janela aberta);
- ✓ categoria profissional (médico, enfermeiro, técnico e auxiliar de enfermagem, ou ACS);
- ✓ anos de trabalho em unidade básica de saúde em vista de avaliar o risco de infecção de acordo com o tempo de trabalho nesse nível de atenção à saúde;
- ✓ trabalhar em ambiente de alta exposição à TB (sala de necropsia, radioterapia e enfermarias de doenças respiratórias) (não ou sim);
- ✓ realizar visitas domiciliares a asilos ou ao sistema penitenciário (sim ou não);
- ✓ assistência a pessoas com TB ativa (não ou sim);
- ✓ uso de máscaras N95 (sempre versus nem sempre/nunca);
- ✓ ter recebido treinamento sobre TB;
- ✓ contato domiciliar com pessoas com TB ativa (não ou sim);
- ✓ morbidades (diabetes mellitus, doença cardiovascular crônica, doença reumática, doença respiratória, doença renal crônica ou doença hepática crônica);
- ✓ uso de tabaco (fumantes versus não ou ex-fumantes);
- ✓ idade (anos); e
- ✓ uso de álcool (não ou sim).

5.1.4 Modelo preditivo

Utilizou-se como método de análise o aprendizado de máquina supervisionado. Nesse método há variáveis de entrada (x) e uma variável de saída (Y) e utiliza-se um algoritmo para aprender a função (f) de mapeamento da entrada para a saída $Y = f(X)$. O objetivo é gerar uma função de mapeamento com a melhor capacidade de prever o desfecho (KOTSIANTIS, 2007). Dentre as diferentes técnicas de aprendizado de máquina supervisionado está a árvore de decisão (CART). CART é um método não paramétrico que constrói um sistema de classificação binário (árvore) por meio de particionamento recursivo para que o conjunto de dados seja dividido com sucesso em subgrupos cada vez mais homogêneos (YOHANNES; HODDINOTT, 1999). Na primeira etapa é selecionada uma variável independente que melhor separa os grupos de acordo com o resultado da variável desfecho e é feita a primeira divisão binária. Em seguida, a partir de ambos os subgrupos, as variáveis subsequentes são selecionadas com reposição (i.e., essas variáveis podem ser usadas mais de uma vez dentro de um modelo) para separar os grupos da melhor maneira possível e definir o segundo nível da divisão binária. As divisões são feitas recursivamente até que os critérios de parada sejam atingidos; nesse caso, tem-se um nó terminal. Em cada nó terminal terá uma predição do resultado da variável desfecho para o subconjunto específico dos dados (SPEISER et al., 2018; YOHANNES; HODDINOTT, 1999).

5.1.5 Análises estatísticas

As informações foram codificadas e armazenadas anonimamente em um banco de dados no Excel for Windows®; as análises dos dados foram realizadas com os softwares RStudio (TEAM, 2019) e Stata 13 (STATACOP, 2013).

As características dos participantes do estudo foram descritas de acordo com os grupos de comparação por meio de medidas de tendência central (média e desvio padrão) para a variável quantitativa e por medidas de frequência absoluta (n) e frequência relativa (%) para as variáveis qualitativas.

O fator de inflação de variância (VIF, sigla em inglês para *variance inflation factors*) foi utilizado para avaliar a presença de colinearidade entre as variáveis preditivas (pacote R *usdm*), que foram classificadas como não correlacionadas se VIF menor que 10. A associação das variáveis preditoras com o desfecho foi avaliada, inicialmente, por análise bivariada tendo como medida de associação a razão de chances (OR, sigla em inglês para *odds ratio*) bruta com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e o p-valor.

O modelo CART foi construído com os 708 profissionais de saúde. Utilizamos o pacote *Rpart* do software R para desenvolver o modelo CART (THERNEAU; ATKINSON, 2018). Como esse algoritmo pode produzir modelos com muitas divisões para um conjunto específico de dados, utilizou-se um método conhecido como poda em vista de evitar o superajuste aos dados. A poda foi realizada após o crescimento da árvore até o tamanho máximo e de acordo com o parâmetro de complexidade (CP, sigla em inglês para *complexity parameter*) (número entre 0 e ∞ que mede o 'custo' de adicionar outra variável ao modelo) (THERNEAU; ATKINSON, 2018). Além disso, avaliou-se a validade interna do modelo por meio da validação cruzada feita a partir do mesmo conjunto de dados via reamostragem por *bootstrap* com número mínimo de observações nos nós terminais da CART igual a 15. Apesar da recomendação de realização da validação cruzada em um conjunto diferente de dados que gerou o modelo (STEYERBERG; VERGOUWE, 2014), como a amostragem do estudo prévio foi calculada de acordo com a categoria profissional, uma subamostra do conjunto de dados limitaria a construção do modelo preditivo e, por isso, essa validação foi realizada com o mesmo conjunto de dados utilizados para a construção do modelo inicial. O desempenho do modelo foi avaliada por meio do cálculo da área sob a curva ROC (sigla em inglês para *receiver operating characteristic*) - AUR, sigla em inglês para *area under the curve* ROC. Além disso, a acurácia, a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo negativo e o valor preditivo positivo também foram calculados. Para isso, foi gerado uma variável discreta na qual cada nó terminal do modelo CART recebeu uma pontuação crescente de acordo com a probabilidade de ocorrência do resultado de interesse. Essa pontuação foi igual para os nós sete e 10. O ponto de corte utilizado para calcular a capacidade discriminatória foi selecionado para maximizar a sensibilidade e a especificidade (ponto de corte para a probabilidade do desfecho foi de 0,35). Em vista de maximizar a sensibilidade, foi avaliado um segundo ponto de corte de 0,27 para a probabilidade do desfecho.

5.1.6 Apresentação dos resultados

A Figura suplementar da seção dos resultados do primeiro artigo no material suplementar consiste no fluxograma dos profissionais de saúde participantes do estudo prévio; a Figura do artigo apresenta a árvore de classificação do modelo preditivo para a probabilidade de ter ambos os testes de diagnóstico da ILTB negativos: PT ($\geq 5\text{mm}$) e do QFT-IT®. O modelo apresentou quatro variáveis preditoras: categoria profissional; tempo de atuação na atenção primária à saúde (anos); tipo de atenção à TB prestada no município (centralizado ou descentralizado) e morbididades. Os nós terminais contendo predições para novas observações foram o dois, seis e nove (predizem a probabilidade de ter pelo ao menos um teste positivo) e o sete, 10 e 11 que predizem a probabilidade de terem resultados negativos para ambos os testes.

A Tabela suplementar 1 apresenta as características sociodemográficas, ocupacionais e clínicas dos profissionais de saúde, além do resultado da análise bivariada. A Tabela 1 e a Tabela suplementar 2 apresentam o desempenho do modelo preditivo para a probabilidade de ter resultados negativos para a PT ($\geq 5\text{mm}$) e para o QFT-IT® entre os profissionais de saúde da atenção primária à saúde no ponto de corte de 0,35 e 0,27, respectivamente.

5.2 Segundo artigo

Título: “*TB antigen-based skin tests and QFT-Plus® for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in Brazilian healthcare workers: a cost-effectiveness analysis*”.

5.2.1 Tipo de estudo

Foi realizado uma análise de custo-efetividade comparando a estratégia de triagem atual para o diagnóstico de ILTB entre profissionais de saúde, baseada na realização da PT, e estratégias de triagem com o Diaskintest®, C-TST® e o QFT-Plus®, mais bem detalhadas na seção 5.2.6 (Estratégias sob comparação).

5.2.2 População de referência

A população de referência foi uma coorte hipotética de 100.000 profissionais de saúde de ambos os sexos com resultado negativo para a PT (< 5 mm) no ano anterior e com idade média de 35 anos.

5.2.3 Perspectiva do estudo, horizonte temporal, taxa de desconto, medida de efetividade e de custo

Adotou-se como perspectiva do estudo a do SUS como financiador. Foi utilizado um horizonte temporal de cinco anos, pois os indivíduos apresentam maior risco de desenvolver

TB ativa nos primeiros dois a cinco anos após a infecção por *Mtb* (CARDONA, 2016). Considerou-se a taxa de desconto de 5% tanto para a medida de efetividade como para a de custo (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). A medida de efetividade foi o número de casos de TB ativa evitados e os custos para triagem da ILTB e do TPT estimados em dólares norte-americanos (US\$).

5.2.4 Condutas clínicas

A investigação de ILTB em profissionais de saúde a partir da realização da PT é recomendada no país como parte da avaliação de saúde nos exames pré-admissionais e nos periódicas (anuais) do trabalhador (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Profissionais de saúde que apresentarem um primeiro teste negativo ($PT < 10$ mm) são convidados a repetir o teste em uma a três semanas para avaliar o efeito de *booster* (incremento em 10 mm no tamanho da enduração). Aqueles que persistirem com o resultado da $PT < 10$ mm serão submetidos ao teste em uma etapa a cada 12 meses. O TPT é recomendado quando ocorre conversão ao teste, isto é, um incremento de 10 mm em relação ao tamanho da enduração mais recente. Antes da recomendação do TPT, o indivíduo deverá ser submetido à radiografia de tórax e exame físico em vista de descartar o diagnóstico de TB ativa (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a).

5.2.5 Cenários avaliados

A partir de março de 2022, o regime de TPT de escolha no país é o 3HP, exceto para contatos de pessoas com TB monorresistente à isoniazida ou intolerantes à isoniazida (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a). Outros regimes aprovados são 6H, 9H e 4R (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a). 4R é recomendado apenas para pessoas com mais de 50 anos, crianças (até 10 anos de idade) e pessoas com doença hepática crônica. Assim, o 4R não

foi incluído nos cenários sob avaliação (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a). Diante disso, considerou-se três cenários de acordo com o regime de TPT utilizado (3HP, 6H e 9H).

5.2.6 Estratégias sob comparação

O procedimento de realização dos testes de sensibilidade cutânea consiste na aplicação via intradérmica de duas unidades internacionais (UI) do PPD Rt-23 para a PT, do Diaskintest® ou do C-TST® na face anterior do antebraço de acordo com o método de Mantoux (MANTOUX, 1912). A leitura do resultado do teste é feita 48 ou 72 horas após a aplicação. O ponto de corte considerado para definir o resultado como positivo foi o de ≥ 5 mm. Apenas os profissionais de saúde com teste inicial negativo receberam a indicação de realização de um novo teste após 12 meses. Quando a leitura do resultado foi perdida, não se realizou um novo teste e os profissionais de saúde foram testados novamente apenas após um ano. O procedimento de realização do QFT-Plus® se baseou nas instruções do fabricante a partir da utilização de quatro alíquotas de 1 ml de sangue total (QIAGEN, 2017). Quando o resultado foi indeterminado, o teste foi repetido uma vez. A conversão foi definida quando um teste negativo se tornou positivo. Na ocorrência da conversão para qualquer um dos testes sob avaliação, o TPT foi recomendado após a realização de radiografia de tórax e exame físico em vista de descartar o diagnóstico de TB ativa.

5.2.7 Estrutura do modelo

Foi desenvolvido um modelo analítico de análise de decisão cuja estrutura tomou por base uma população de profissionais de saúde sem a ILTB antes da aplicação das estimativas de acurácia dos testes de diagnóstico, a partir da incidência da infecção entre os profissionais de saúde. O modelo de decisão econômica no formato de estados transicionais (também chamado de modelo de Markov) foi construído utilizando o software TreeAge® Pro

(Williamstown, MA), versão 2020, de acordo com as condutas clínicas descritas previamente (seção 5.2.5 e 5.2.6), construídas a partir da revisão das diretrizes clínicas para triagem e manuseio da ILTB entre profissionais de saúde no país em vista de simular a história natural da ILTB, resultados clínicos e impactos econômicos das novas tecnologias de diagnóstico versus a PT. Foi simulada uma coorte hipotética de 100.000 profissionais de saúde, correspondente à população de referência descrita na seção 5.2.2. Os estados de saúde considerados foram: (1) não ter ILTB; (2) ter ILTB; (3) não ter ILTB, ter o resultado do teste de diagnóstico falso-positivo e não ser tratado; (4) não ter ILTB, ter o resultado do teste de diagnóstico falso-positivo e ser tratado; (5) ter ILTB e não ser testado, uma vez que os profissionais de saúde que não apresentam a ILTB e testam positivos (resulta falso-positivo ao teste de diagnóstico), não podem ser testados novamente e, conseqüentemente, não serão identificados caso ocorra posteriormente a infecção; (6) ter ILTB, resultado do teste de diagnóstico positivo e não ser tratado; (7) ter ILTB e ser tratado; (8) ter a ILTB eliminada; (9) TB ativa; (10) TB ativa curada; e (11) morrer (Figura 1 do segundo artigo).

5.2.8 Parâmetros do modelo

5.2.8.1 Parâmetros clínicos, epidemiológicos e de acurácia dos testes de diagnóstico

Os parâmetros clínicos, epidemiológicos e de acurácia dos testes de diagnóstico da ILTB (PT, QFT-Plus®, Diaskintest® e C-TST®) foram estimados por revisões sistemáticas com metanálise identificadas a partir de busca da literatura (Tabela 1 do segundo artigo) (ALSDURF et al., 2016; APRIANI et al., 2019; CAMPBELL; WINTERS; MENZIES, 2020; KAHWATI et al., 2016; KRUTIKOV et al., 2021; LOPEZ et al., 2016; SHARMA et al., 2014; SMIEJA et al., 2019; STARSHINOVA et al., 2020; WHO, 2022b; ZENNER et al., 2017a; ZIAKAS; MYLONAKIS, 2009).

Os valores considerados para a sensibilidade da PT (≥ 5 mm), do Diaskintest® (≥ 5 mm) e do C-TST® (≥ 5 mm) foram os estimados por Krutikov e colaboradores (2021). Os autores avaliaram o desempenho dos novos testes de sensibilidade cutânea baseados em antígenos específicos do Mtb em um estudo de revisão sistemática com metanálise comparando-os com a PT ou com um IGRA. A sensibilidade foi estimada em pessoas com o diagnóstico de TB ativa confirmado microbiologicamente (KRUTIKOV et al., 2021).

A sensibilidade, a especificidade e a probabilidade de resultado indeterminado para o QFT-Plus® foi estimada por Oh e colaboradores (2021) por meio de uma revisão sistemática com metanálise que avaliou o desempenho do QFT-Plus® comparado ao de outros testes de diagnóstico da ILTB. A sensibilidade foi estimada em pacientes com diagnóstico de TB ativa confirmado por métodos moleculares, microbiológicos, ou por exame histopatológico; a especificidade em pessoas com idade menor que 50 anos e com baixo risco para ILTB; e a probabilidade de resultado indeterminado para o QFT-Plus® foi estimada a partir de estudos que avaliaram a sensibilidade desse teste (OH et al., 2021).

A especificidades da PT, estimada em pessoas com baixa probabilidade de terem ILTB, foi aquela calculada por Chang e colaboradores (2010), que avaliou o desempenho de três IGRAs (QFT-G®, QFT-IT®, e T-SPOT® TB), uma versão pré-comercial de um IGRA e da PT a partir de uma revisão sistemática com metanálise (CHANG; LEUNG, 2010).

Quanto à especificidade do Diaskintest®, considerou-se aquela estimada entre pessoas saudáveis por Starshinova e colaboradores (2020) em uma revisão sistemática com metanálise que avaliou o desempenho desse teste para o diagnóstico da ILTB (STARSHINOVA et al., 2020).

Nenhuma das revisões sistemáticas avaliadas estimou a especificidade do teste C-TST®. Como alternativa, ao considerar que tanto o Diaskintest® quanto o C-TST® são testes de sensibilidade cutânea e utilizam os antígenos recombinantes ESAT-6 e CFP-10 do Mtb, a especificidade do C-TST® foi considerada idêntica à do Diaskintest® (STARSHINOVA et al., 2020).

A incidência de ILTB foi estimada por Apriani e colaboradores (2019) em uma revisão sistemática com metanálise entre profissionais de saúde de países de baixa e média renda e definida com a ocorrência de conversão para um dos testes de diagnóstico da ILTB. O valor considerado foi aquele estimado a partir da realização da PT (≥ 5 mm), uma vez que esse é o

teste de referência para o diagnóstico de ILTB em profissionais de saúde no país (APRIANI et al., 2019).

A probabilidade de não retorno para a leitura do resultado da PT foi estimada por Souza e colaboradores (2014) em um estudo transversal entre profissionais de saúde da atenção primária à saúde de quatro cidades brasileiras com alta incidência de TB. O objetivo do estudo foi comparar o desempenho do QFT-IT® e da PT (≥ 5 mm e ≥ 10 mm) nessa população (SOUZA et al., 2014).

A probabilidade de progressão para TB ativa entre profissionais de saúde com o diagnóstico de ILTB, identificado a partir da realização da PT (≥ 5 mm), foi estimada por Campbell e colaboradores (2020) em uma revisão sistemática com metanálise cujo objetivo foi determinar a taxa anual de progressão para TB ativa em pessoas com resultado positivo para a PT, IGRAs ou ambos que não receberam TPT para TB. A probabilidade de progressão considerada foi aquela estimada na análise de subgrupo de acordo com a população dos estudos (pessoas sob risco ocupacional) (CAMPBELL; WINTERS; MENZIES, 2020).

A probabilidade de os profissionais de saúde iniciarem o TPT, independentemente do regime de tratamento, foi estimada por Alsdurf e colaboradores (2016), entre médicos, ao avaliarem o número de perdas na cascata de cuidado para a ILTB em uma revisão sistemática com metanálise (ALSDURF et al., 2016).

A adesão ao TPT com 6H e 3HP, a eficácia do regime com o 3HP, a probabilidade de ocorrência de hepatotoxicidade (definida como a porcentagem de pacientes que atendem aos critérios para insuficiência hepática de grau 3 ou 4, o que leva à descontinuação do tratamento), assim como a de ocorrência de óbito relacionado à hepatotoxicidade pelo regime com o 3HP foram estimadas por Sharma e colaboradores (2014). Os autores realizaram uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados que objetivou comparar os efeitos da monoterapia com rifampicina ou da terapia combinada com rifamicinas versus monoterapia com isoniazida administradas em pessoas com o diagnóstico de ILTB e não portadoras do HIV para a prevenção TB ativa (SHARMA et al., 2014).

A adesão ao TPT com o 9H foi estimada por Ziakas e colaboradores (2009) em uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais para comparar a adesão, toxicidade e o custo-efetividade entre o regime com 4R versus 9H entre adultos e crianças com ILTB (ZIAKAS; MYLONAKIS, 2009).

A eficácia do TPT com 9H foi estimada por Zenner e colaboradores (2017) em uma metanálise em rede que comparou a eficácia e os riscos de diferentes regimes de TPT entre adultos e crianças com a ILTB (ZENNER et al., 2017b).

Ao considerar o regime com 6H, a eficácia, a probabilidade de ocorrência de hepatotoxicidade, assim como a de ocorrência de óbito relacionado à hepatotoxicidade com seis meses ou mais de tratamento com isoniazida foram estimadas por Smieja e colaboradores (2019). Os autores objetivaram estimar, entre outros desfechos, a eficácia e a hepatotoxicidade dos regimes com 6H e 12H em pessoas HIV-negativas a partir de ensaios clínicos randomizados (SMIEJA et al., 2019).

Quanto à probabilidade de hepatotoxicidade relacionada ao regime com 9H, considerou-se aquela estimada por Kahwati e colaboradores (2016) em uma revisão sistemática com metanálise para avaliar as estratégias de triagem para a ILTB e de TPT em adultos e em serviços de atenção primária à saúde (KAHWATI et al., 2016).

Não se encontrou revisão sistemática que avaliasse a probabilidade de hospitalização relacionada à hepatotoxicidade devido a qualquer um dos regimes de TPT considerados. Diante disso, considerou-se aquela utilizada por Loureiro e colaboradores (2019) para o regime com 6H, independentemente do regime de tratamento avaliado. O objetivo do estudo foi realizar uma análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS, comparando cinco estratégias para o diagnóstico de ILTB ao utilizar a PT e o QFT-IT® em profissionais de saúde da atenção primária à saúde (LOUREIRO et al., 2019a).

As taxas de mortalidade por todas as causas, específicas por idade, foram obtidas na edição de 2020 da tábua de vida nacional (IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, [s.d.]).

5.2.8.1.1 Probabilidades de transição

Um conjunto de estados ou eventos de saúde e as probabilidades de transição de um estado para outro durante um intervalo de tempo pré-especificado são fundamentais para a construção dos modelos de decisão. Em geral, as probabilidades de transição não estão

disponíveis na literatura em um formato diretamente adequado para aplicação nesses modelos, o que torna necessário o uso de procedimentos matemáticos para estimá-las com base em evidências disponíveis na literatura, mas em outros tipos de medidas sumárias (GIDWANI; RUSSELL, 2020).

Gidwani e Russell (2020) apresentam orientações práticas sobre como transformar vários tipos de informações disponíveis na literatura em probabilidades de transição para o uso nos modelos de decisão, inclusive naqueles de avaliação de custo-efetividade.

Ainda segundo Gidwani e Russell (2020), quando a medida sumária disponível é o risco relativo ou a razão de risco (RR) (Equação 1):

$$RR = p1/p0 \quad (1)$$

onde p1 é a probabilidade do evento em avaliação entre os expostos à intervenção e p0 é a probabilidade do evento em avaliação entre os não expostos. A Equação 2 foi aplicada para conversão do RR em probabilidade de transição:

$$p1 = RR * p0 \quad (2)$$

Quando a medida sumária é a OR, a Equação 3 é proposta por Gidwani e Russell (2020):

$$RR = \frac{OR}{(1 - p0 + (p0 * OR))} \quad (3)$$

que, após substituir a variável RR da Equação 1 na Equação 3, é possível converter a OR em probabilidade de transição de acordo com a Equação 4:

$$p1 = \frac{OR * p0}{(1 - p0 + (p0 * OR))} \quad (4)$$

Nas referências cujas medidas sumárias estavam disponíveis para o evento complementar ao de interesse (por exemplo, número de casos de TB ativa entre as pessoas que receberam o TPT no lugar da eficácia do tratamento, ou o número de pessoas que abandonaram o TPT no lugar da adesão ao tratamento), a probabilidade de transição foi estimada após o cálculo da OR (Equação 5) ou do RR (Equação 1) para a medida de interesse de acordo com a medida sumária utilizada pela referência.

$$OR = \left(\frac{p1}{1-p1}\right) / \left(\frac{p0}{1-p0}\right) \quad (5)$$

5.2.8.1.2 Desvio-padrão e intervalo de confiança

Os desvios-padrões (σ) das probabilidades de transição (p) foram estimados de acordo com a Equação 6:

$$\sigma = \frac{\sqrt{p(1-p)}}{n} \quad (6)$$

Por fim, os IC 95% das probabilidades de transição foram estimados de acordo com a Equação 7:

$$IC\ 95\% = p \pm 1,96 * \sigma \quad (7)$$

5.2.8.2 Parâmetros de custos

O valor pago pela consulta médica, radiografia de tórax, baciloscopia, hemograma, dosagem sérica de TGO (transaminase glutâmica oxalacética ou aspartato aminotransferase), TGP (transaminase glutâmica pirúvica ou alanina aminotransferase), internação e óbito por hepatotoxicidade foram identificados na tabela de reembolso do SUS (SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b). Os valores relacionados aos recursos humanos, insumos e equipamentos para a realização do IGRA e da PT foram calculados por Loureiro e colaboradores (2019) e aplicados para o QFT-Plus® e para os demais testes de sensibilidade cutânea avaliados (LOUREIRO et al., 2019). Os valores do Diaskintest® e do C-TST® foram aqueles utilizados por Steffen e colaboradores (2020) que os identificaram após contato com os respectivos fabricantes (STEFFEN et al., 2020); e o valor para o tratamento da TB ativa com tratamento diretamente observado (TDO) foi estimado por Steffen e colaboradores (2010) (STEFFEN et al., 2010). Os valores da isoniazida (300 mg/comprimido); rifapentina (150 mg/comprimido); QFT-Plus® (kit); e da PT foram identificados a partir de comunicação pessoal com o Programa Nacional de Controle da TB. Todos os valores foram corrigidos monetariamente pela variação acumulada do IPCA (Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo) do período e convertidos para dólares norte-americanos (US\$) pela taxa média anual de acordo com o Banco Central (US\$ 1 = 5,39 Reais) para 2021 (BANCO CENTRAL DO BRASIL, 2022), como descrito por Turner e colaboradores (2019) (TURNER et al., 2019) (Tabela 2 do segundo artigo).

Os valores do TPT completo incluíram: i) os do 3HP com duas consultas médicas de acompanhamento; ii) os do 6H com cinco consultas médicas de acompanhamento; e iii) os do 9H com oito consultas médicas de acompanhamento.

Foram considerados os valores parciais do TPT para aqueles que desenvolveram hepatotoxicidade e não completaram o regime de tratamento, o que inclui os custos com doses semanais de rifapentina (900 mg) e isoniazida (900 mg) ou doses diárias de isoniazida (300 mg) por dois meses e uma consulta médica de acompanhamento.

A ocorrência de hepatotoxicidade decorrente dos diferentes regimes de TPT incorreram em custos de internação, valorados pelo código “Tratamento de Doenças Hepáticas” presente no SIGTAP, com aumento de 35% nos valores referentes ao atendimento profissional em hospitais considerados como Urgência Tipo II.

Nos casos de hepatotoxicidade que evoluíram para óbito, foram incluídos os valores equivalentes a duas diárias de internação em unidade de terapia intensiva adulto (UTI III) (LOUREIRO et al., 2019). Para aqueles que sobreviveram, também foram incluídos os do monitoramento da hepatotoxicidade que incorreram em três visitas médicas, dois hemogramas e duas dosagens séricas de TGO e TGP.

5.2.9 Medida de custo-efetividade

As estratégias alternativas de triagem para a ILTB foram avaliadas pela RCEI, definida como a razão do custo adicional de cada estratégia proposta alternativamente à PT pelo benefício adicional em saúde obtido, medido por casos de TB ativa evitados. O valor da RCEI para cada estratégia foi calculado a partir da Equação 8:

$$RCEI = \frac{\text{custos da estratégia A} - \text{custos da estratégia B}}{\text{casos de TB ativa evitados estratégia A} - \text{casos de TB ativa evitados estratégia B}} \quad (8)$$

5.2.10 Análise de sensibilidade

Toda avaliação econômica possui incertezas cujas fontes podem estar relacionadas à estrutura do modelo, a aspectos metodológicos e à variabilidade dos parâmetros empregados (DRUMMOND et al., 2015). Para examinar o impacto das incertezas relacionadas aos parâmetros e pressupostos utilizados no modelo, foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística.

5.2.10.1 *Análise de sensibilidade determinística*

A análise de sensibilidade determinística foi realizada com todos os parâmetros do modelo, exceto para a probabilidade de morrer por hepatotoxicidade grave, independentemente do regime de TPT, utilizando o IC 95% das probabilidades de transição. Para os parâmetros de custo, o limite inferior e superior do intervalo de confiança foi 50% e 200% do valor, respectivamente. Foram construídos diagramas de Tornado, que permitem comparar a importância relativa dos parâmetros e identificar as variáveis que representam os itens que mais contribuem para variabilidade no resultado.

O *Global Drug Facility* (GDF), criado em 2001, se tornou um mecanismo de aquisição e fornecimento de produtos e serviços que combina a compra estratégica de produtos relacionados a TB com a coordenação de atividades de mercado, mais assistência técnica e capacitação para os programas de controle da doença, o que tornou o GDF o maior fornecedor global de produtos relacionados a TB com garantia de qualidade para o setor público e reconhecida pela declaração das Nações Unidas na luta contra a doença (PARTNERSHIP, 2022). O Brasil não adquire medicações e testes pelo GDF. Apesar disso, utilizou-se o valor do GDF para a dose semanal combinada de rifapentina com isoniazida 300 mg/ 300 mg na análise de sensibilidade.

5.2.10.2 *Análise de sensibilidade probabilística*

A análise de sensibilidade probabilística foi realizada por meio de simulação de Monte Carlo com 100.000 interações e os valores resultantes de casos de TB ativa evitados, custos incrementais e de RCEI armazenados. Considerou-se a distribuição beta para as probabilidades de transição e o desvio padrão foi estimado a partir de dados extraídos das revisões sistemáticas da literatura (Tabela 3 do segundo artigo) (ALSDURF et al., 2016; APRIANI et al., 2019;

CAMPBELL; WINTERS; MENZIES, 2020; KAHWATI et al., 2016; KRUTIKOV et al., 2021; LOPEZ et al., 2016; SHARMA et al., 2014; SMIEJA et al., 2019; STARSHINOVA et al., 2020; WHO, 2022b; ZENNER et al., 2017a; ZIAKAS; MYLONAKIS, 2009). Quanto aos parâmetros de custo, considerou-se a distribuição gama com desvio padrão igual a 10% do valor original. Gráficos de dispersão foram apresentados para demonstrar a distribuição dos resultados das simulações nos quadrantes de custo-efetividade. As distribuições geradas em torno dos custos, da probabilidade de casos de TB ativa evitados a partir do diagnóstico da infecção e da realização do TPT e da RCEI são demonstradas pela utilização da mediana e das faixas de incerteza de 95% (UR, sigla em inglês para *uncertainty range*).

5.2.11 Pressupostos do modelo

A coorte hipotética de profissionais de saúde passou pelos procedimentos estabelecidos pelas recomendações nacionais de triagem para a ILTB e para a recomendação do TPT (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a). Apesar disso, ao considerar que o modelo de simulação da história natural da ILTB consiste em uma simplificação da realidade, alguns pressupostos foram assumidos:

- ✓ todos os profissionais de saúde apresentaram resultado negativo para a PT no ano anterior ao de início da coorte;
- ✓ todos os profissionais de saúde não apresentavam, inicialmente, TB ativa;
- ✓ não havia indivíduos infectados por HIV;
- ✓ aqueles com resultado positivo para qualquer uma das estratégias de triagem avaliadas foram triados para TB ativa ao serem submetidos a radiografia de tórax e exame físico;
- ✓ a radiografia de tórax e o exame físico apresentaram acurácia de 100% para descartar o diagnóstico inicial de TB ativa;
- ✓ indivíduos com segundo resultado indeterminado ao teste QFT-Plus® estavam sob o mesmo risco de desenvolver TB ativa do que aqueles com resultado negativo;
- ✓ a não adesão ao TPT devido a reações adversas ocorridas nos primeiros dois meses não conferiu proteção parcial contra a TB ativa;

- ✓ todas as pessoas com o diagnóstico de TB ativa aceitaram tratamento;
- ✓ as pessoas que completaram o tratamento para TB ativa foram consideradas curadas;
- ✓ todos os casos de TB ativa e de ILTB eram sensíveis aos medicamentos utilizados no tratamento;
- ✓ pessoas que não aderiram ao TPT não desenvolveram hepatotoxicidade;
- ✓ pessoas que não aderiram ao TPT desistiram nos primeiros dois meses de tratamento, o que não conferiu proteção contra a TB ativa;
- ✓ a progressão da ILTB para a TB ativa foi simulada assumindo uma taxa de progressão constante ao longo do tempo;
- ✓ os profissionais de saúde que completaram o TPT permaneceram em risco de desenvolver TB ativa de acordo com a eficácia do tratamento apenas no primeiro ano após a conclusão dele, a partir de então, considerou-se que a ILTB foi eliminada; e
- ✓ a morte de um profissional de saúde por outras causas não implicou em custos para o MS.

5.2.12 Limiar de disposição a pagar

Como alternativa a inexistência de um limiar de custo-efetividade definido no país, foi considerado um valor de US\$ 7.544 por caso de TB ativa evitado, conforme proposto por Woods e colaboradores (2016) para países de baixa e média renda quando o desfecho sob avaliação é o QALYs (WOODS et al., 2016). Além disso, optou-se também pela apresentação adicional dos resultados em curvas de aceitabilidade, que mostram o percentual de simulações cujos resultados seriam considerados custo-efetivos, a partir de valores preestabelecidos de disposição a pagar.

5.3 Aspectos éticos

Para o primeiro artigo, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) aprovou o estudo inicial sob número de registro 007/10. O profissional de saúde que apresentou teste rápido positivo para o HIV foi encaminhado ao centro de referência.

Quanto ao segundo artigo, por se tratar de uma avaliação econômica baseado em modelagem que utilizou informações disponíveis a partir de dados públicos, portanto, não exigiu aprovação prévia por um Comitê de Ética em Pesquisa, de acordo com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde nº 466/2012 e 510/2016 (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2012, 2016)

Esta análise de custo-efetividade seguiu as recomendações do *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) (Tabela complementar S1) (HUSEREAU et al., 2022).

CAPÍTULO 6

*If nature mixes things up thoroughly as she sometimes seems to do,
statistical methods will not sort them out very well*
W.G.Cochran, 1955

6 PRIMEIRO ARTIGO

Classification and regression trees for predicting the risk of a negative test result for tuberculosis infection in Brazilian healthcare workers: a cross-sectional study

Fernanda Mattos Souza, Thiago Nascimento Prado, Guilherme Loureiro Werneck, Ronir Raggio Luiz, Ethel Leonor Noia Maciel, Eduardo Faerstein, Anete Trajman.

Publicado na Revista Brasileira de Epidemiologia em Junho de 2021 (doi: <https://doi.org/10.1590/1980-549720210035>) (Anexo).

Abstract

Objectives: Healthcare workers (HCWs) have a high risk of acquiring tuberculosis infection (TBI). However, annual testing is resource-consuming. We aimed to develop a predictive model to identify HCWs best targeted for TBI screening. **Methodology:** We conducted a secondary analysis of previously published results of 708 HCWs working in primary care services in five Brazilian State capitals who underwent two TBI tests: tuberculin skin test and Quantiferon®-TB Gold in-tube. We used a classification and regression tree (CART) model to predict HCWs with negative results for both tests. The performance of the model was evaluated using the receiver operating characteristics (ROC) curve and the area under the curve (AUC), cross-validated using the same dataset. **Results:** Among the 708 HCWs, 247 (34.9%) had negative results for both tests. CART identified that physician or a community health agent were twice more likely to be uninfected (probability = 0.60) than registered or aid nurse (probability = 0.28) when working less than 5.5 years in the primary care setting. In cross

validation, the predictive accuracy was 68% [95% confidence interval (95%CI): 65 – 71], AUC was 62% (95%CI 58 – 66), specificity was 78% (95%CI 74 – 81), and sensitivity was 44% (95%CI 38 – 50). **Conclusion:** Despite the low predictive power of this model, CART allowed to identify subgroups with higher probability of having both tests negative. The inclusion of new information related to TBI risk may contribute to the construction of a model with greater predictive power using the same CART technique.

Keywords: Latent Tuberculosis. Occupational Risks. Machine Learning. Decision Trees

Resumo

Objetivos: Desenvolver um modelo preditivo para identificar profissionais de saúde com maior probabilidade de resultado negativo para dois testes de diagnóstico da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB). **Métodos:** Foi realizada uma análise secundária dos resultados publicados anteriormente de 708 profissionais de saúde da atenção primária, de cinco capitais brasileiras, submetidos à prova tuberculínica e ao Quantiferon®-TB Gold in-tube. Um modelo preditivo com árvore de classificação e regressão (CART, Classification and regression tree) foi construído. A avaliação do desempenho foi realizada por meio da análise receiver operating characteristics (ROC) e area under the curve (AUC). Utilizamos o mesmo banco de dados para validação cruzada do modelo. **Resultados:** Entre os 708 profissionais de saúde, 247 (34,9%) apresentaram resultado negativo para os testes. A CART identificou que os médicos e agentes comunitários de saúde apresentaram duas vezes mais chances de não estarem infectados (probabilidade = 0,60) que os enfermeiros e técnicos/auxiliares de enfermagem (probabilidade = 0,28) nos casos com menos de 5,5 anos de atuação na atenção primária. Na validação cruzada, a acurácia do modelo preditivo foi de 68% [intervalo de confiança de 95% (IC95%) 65 – 71], AUC de 62% (IC95% 58 – 66), especificidade de 78% (IC95% 74 – 81) e sensibilidade de 44% (IC95% 38 – 50). **Conclusão:** Apesar do baixo poder preditivo do modelo, a CART permitiu identificar subgrupos com maior probabilidade de terem ambos os testes negativos. A inclusão de novas informações relacionadas ao risco de ILTB pode contribuir para a construção de um modelo com maior poder preditivo utilizando a mesma técnica.

Palavras-chave: Tuberculose Latente. Riscos Ocupacionais. Aprendizado de Máquina. Árvores de Decisões.

Introduction

Tuberculosis is a global epidemic that caused an estimated 1.2 million deaths in 2019 (WHO, 2019). However, tuberculosis is not only curable, but also preventable through treatment of TB infection (TBI). Healthcare workers (HCWs) are at high risk of TBI because of occupational exposure (SCHMIDT et al., 2018b; UDEN et al., 2017), and recent TBI is one of the risk factors for progression to active disease. Thus, HCWs without evidence of previous TBI should be annually tested for conversion of one of the available tests, such as the tuberculin skin testing (TST) or the interferon-gamma release assays (IGRA), and eventually treated (WHO, 2018). Those with positive results should be carefully followed up but no re-testing or treatment is recommended.

However, tuberculin and consumables for IGRA tests are costly. Additionally, TST needs trained personnel, and IGRA tests need laboratory infrastructure, not widely available in many poor-resource settings. While awaiting for effective and affordable predictors of progression to active TB, identifying the targeted HCWs population that would most benefit from testing, i.e., those without evidence of previous TBI, could enable more efficient use of available resources. We built a predictive model to identify HCWs with negative results for these two tests using a machine learning technique, the classification and regression trees (CART). Since both tests may provide false positive and negative results and there is no evidence that one is superior to the other, we considered that HCWs with negative results of both TST and IGRA were free of TBI (WHO, 2018).

CART allows development of prediction models using binary splits and offers an intuitive method for obtaining predictions of outcome using processes familiar to HCWs (e.g., “high” versus “low” values of a predictor) (SPEISER et al., 2018). Models are easily read and interpreted using a flow chart diagram (YOHANNES; HODDINOTT, 1999).

We hypothesized that CART model for predicting negative result for TST and IGRA would have good overall performance in terms of accuracy, sensitivity, specificity and area under the curve (AUC).

Methods

Study design, setting and source of data

We analysed factors potentially associated with the risk of having negative results for both tests for TBI in a database from a previously conducted cross-sectional observational multi-center study (PRADO et al., 2017; SOUZA et al., 2014). The database contains information on sociodemographic characteristics, health facility, and work conditions collected from face-to-face interviews conducted between June 2011 and September 2013 (PRADO et al., 2017; SOUZA et al., 2014) as well as BCG status (through observation of scar) and QuantiFERON® TB Gold in-tube (QFT-IT®) –and TST (PPD RT23 - Tuberculin PPD Evans 2 TU) results from HCWs working in primary care services in five Brazilian State capitals, those with the highest tuberculosis incidence rates at the moment of data collection: Cuiabá (tuberculosis incidence of 52/100,000), Manaus (71/100,000), Salvador (60/100,000), Porto Alegre (87/100,000) and Vitória (40/100,000) (BRASIL, 2009).

Since the 1990s, primary care in Brazil has been progressively shifted to the Family Health Strategy model, in which residents of the adjacent area are actively taken in charge by family health teams composed by one medical doctor (MD), one registered nurse (RN), one to two technical nurse assistants (TNA) and 6 to 10 community health agents (CHA) who pay regular home visits, regardless of the demand care (JAIRNILSON PAIM, CLAUDIA TRAVASSOS, CELIA ALMEIDA, LIGIA BAHIA, 2011).

Some cities have rapidly adopted the Family Health Strategy model, with decentralised tuberculosis care, as others still use a mixed approach with tuberculosis services still centralised in specialized services. For the original study, primary care units were selected by simple random sampling. The selected units were classified into three categories: “traditional” primary health care units, family health strategy units, and “traditional” primary health care units with CHA program (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). The number of health units was defined based on the number of professionals in each unit and stratified by type of service organization in Brazil.

All HCWs from the selected units were invited to participate in the study, and those who signed the informed consent were eligible. The description of the sampling procedure is

available in the article by Prado et al (PRADO et al., 2017). Exclusion criteria were known human immunodeficiency virus (HIV) infection, a positive rapid HIV test, past or current active tuberculosis, any positive test for TBI in the past and pregnancy. HCW who did not return for TST reading were also excluded from this analysis. Inclusion criteria were to be MD, RN, TNA or CHA.

The original study was approved by the ethics committee of the Federal University of Espírito Santo on March 3, 2010 (number: 007/10). The currently analysed database is anonymous. The study was developed without financial support.

Database variables

Outcome

Because there is no reference standard for TBI diagnosis, we considered any positive test as evidence of TBI (WHO, 2018). Thus, our outcome was set as having negative results for both TST and QFT-IT®, as a surrogate for absence of TBI. For TST, 5 mm cut-off value was considered, according to Brazilian guidelines (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Predictive variables

After review of the literature (ASHMAN et al., 2010; JEON; MURRAY, 2008; MENZIES; JOSHI; PAI, 2007; PRADO et al., 2017; RODRIGUES et al., 2009; ROGERIO et al., 2015; SOTO CABEZAS et al., 2017; TIAGO RICARDO MOREIRA; ELIANA ZANDONADE; ETHEL LEONOR NOIA MACIEL, 2010; ZHANG et al., 2017), the following predictive variables were selected from the database: tuberculosis incidence in the city [intermediate (tuberculosis incidence $< 50/100,000$) versus high (tuberculosis incidence $\geq 50/100,000$); type of tuberculosis care provided in the city (centralised or decentralised); type of health clinics (traditional, traditional with CHA program or family health clinics); working in primary care unit with specialized services including tuberculosis services; working in specialized tuberculosis services; air flow in the unit (no open door or window versus at least one open door or window); professional category (MD, CHA, TAN and RN); years served in a primary health care unit; work in highly tuberculosis-exposed setting (necropsy room, radiotherapy and respiratory disease wards); home visits to nursing home, asylum or prison;

assistance of patients with active tuberculosis; use of N95 masks (always versus not always/never); tuberculosis training; household contact of active pulmonary tuberculosis; morbidities (diabetes mellitus, chronic cardiovascular disease, rheumatic disease, respiratory disease, chronic kidney disease or chronic liver disease); tobacco use (smokers versus non- or ex-smokers); and alcohol use (no or yes).

Classification and regression trees (CART) analyses

Supervised learning methods can be used as strategy for the prediction of test results. In supervised learning, input variables (X) and an output variable (Y) enter an algorithm to learn the mapping function from the input to the output $Y = f(X)$. The goal is to approximate the mapping function so well that new input data (X) can predict the output variables (Y) for that data (KOTSIANTIS, 2007). Supervised machine learning algorithms include CART.

CART models were developed using an algorithm first introduced by Breiman et al. (BREIMAN L, FRIEDMAN JH, OLSHEN RA, 1984). These models offer clear interpretation by relating continuous or categorical predictive variables to the outcome of interest based on optimal splitting criteria from an automated algorithm. CART is a non-parametric method that builds a binary classification system (tree) through recursive partitioning, so that the data set is successfully split into increasingly homogenous subgroups (YOHANNES; HODDINOTT, 1999). Firstly, a variable that optimally separates outcome groups is selected, and a binary split is made. Then, from both subgroups, subsequent variables are selected, and second levels of binary splits are made. Variables can be used more than once within a model. Variable splits are made recursively until stopping criteria are reached, and a terminal node is defined with a prediction for the specific subset of data in this node (SPEISER et al., 2018; YOHANNES; HODDINOTT, 1999).

The trees should be read from top to bottom in order to obtain a prediction for a specified outcome. Starting at the top of a tree, branches corresponding to observed features are followed until a terminal node has been reached and the fraction of patients contained in each outcome group is displayed. These tables may be used to assess the probability that a patient falls within each outcome category (SPEISER et al., 2018).

CART models were constructed using all HCWs, followed by cross validation in 10 subsets the same complete dataset. The R package rpart was used to develop the CART models (THERNEAU; ATKINSON, 2018). For cross-validation, the minimum number of observations in terminal nodes was 15.

Data analyses

Information was encoded and stored anonymously in an Excel for Windows® database; data analyses were performed using RStudio software (TEAM, 2019) and Stata 13 software (STATACOP, 2013). The variance inflation factor (VIF) was used to evaluate the presence of collinearity between the predictive variables (R package usdm). The variable has been classified as not correlated VIF is less than 10. The association of the predictive variables with the outcome was calculated in bivariate analyses as the crude odds ratio (OR) with their 95% confidence intervals (CI) and p-value.

The performance of the model was evaluated using the receiver operating characteristics (ROC) curve and the area under the curve (AUC), cross-validated using 10 subsets the same dataset for bootstrap resampling. The accuracy, sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV) and positive predictive value (PPV) were also calculated. For this, we generated a discrete variable where each terminal node of CART received an increasing score according to the probability of occurrence of the outcome of interest. This score was equal for nodes 7 and 10. The cut-off point used to calculate discriminatory capacity was selected in order to maximize the sensitivity and specificity (probability of outcome threshold=0.35).

Results

Out of 740 enrolled HCW, 708 were included. The reasons for exclusion were: 22 (3.0%) HCW did not return for TST reading, 7 (1.0%) had active TB or were under TB treatment, 1 (0.1%) was HIV positive (positive rapid test) and 2 (0.3%) excluded because refused to have blood drawn (Supplementary figure). A BCG scar was observed in 87.6%; 633 (89.4%) were female (Supplementary table S1), mean age was 41.4 [standard deviation (SD) =

9.9] years, mean time of work was 9.5 (SD = 6.0) years. Among the total HCW included, 247 (34.9%) were negative for both tests and 461 (65.1%) were at least one of the positive tests with 57.3% presented TST positive and QFT-IT® negative. We did not identify collinearity between the predictive variables.

Among the 708 HCWs, 247 (34.9%) had negative results for both TST and QFT-IT®. Not use alcohol (OR= 1.42, 95% CI 1.03-1.95); do not smoker (OR=2.05, 95% CI 1.13-3.71); less than 10 years of work in primary care (OR=1.47, 95% CI 1.08-2.01); city where tuberculosis service is decentralised (OR=1.59, 95% CI 1.16-2.18) and city with intermediary tuberculosis incidence (OR=1.66, 95% CI 1.19-2.32) were all associated with negative results for both TST and QFT-IT®. On the other hand, RN (OR=0.41, 95% CI 0.19-0.85) or TAN (OR= 0.45, 95% CI 0.24-0.86) professional category were associated with the lowest chance of presenting negative results for both TST and QFT-IT® (Supplementary table S1).

The CART model (Figure 1) also identified the professional category as the most important predictor of negative test results. The following set of features were associated with a higher probability of having negative results of both tests:

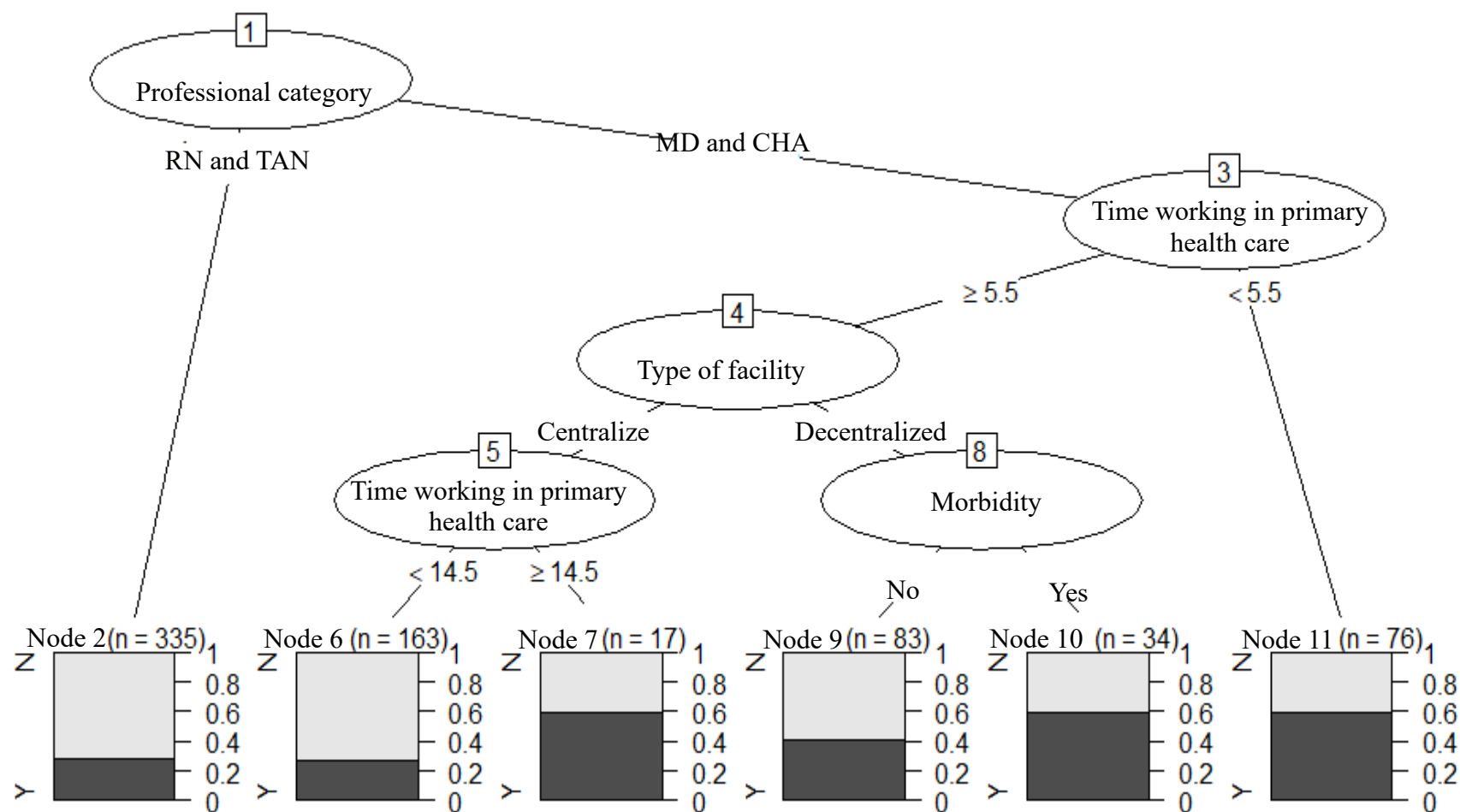
1. MD or CHA working for less than 5.5 years in primary care (node 11, probability= 0.60).
2. MD or CHA working for more than 5.5 years in primary care in a city with decentralised assistance to patients with tuberculosis and with any morbidity (node 10, probability= 0.60).
3. MD or CHA working for more than 5.5 years in primary care in a city with centralised assistance to patients with tuberculosis for more than 14.5 years in primary care (node 7, probability= 0.59).

Conversely, the following features were associated with a lower probability of having the outcome (both tests negative):

1. MD or CHA working for more than 5.5 years in primary care in a city with centralised assistance to patients with tuberculosis for less than 14.5 years in primary care (node 6, probability= 0.27);
2. TAN or RN (node 2, probability= 0.28).

Performance measures and the associated confidence intervals for the CART model are presented in Table 1 for cut-off equal 0.35. The sensitivity was 44.0%, with a predictive accuracy of 68.0%, a specificity of 78% and PPV of 52%. The AUC was 62%. When reducing the cut-off point to 0.27, the specificity was 26%, the sensitivity 82% and the PPV 37% (Supplementary table 2).

Figure - Classification and regression tree for predicting model of risk of both negative tests: TST and QFT-IT®. The decision has four predictors: professional category; time working in primary health care (years); type of facility (centralized - city where tuberculosis treatment occurs only in reference units in primary care; or decentralized - this treatment is available in all primary health care units of the city) and morbidities. Terminal nodes containing predictions for new observations include 2, 6 and 9 (predict the risk for at least one positive test) and 7, 10 and 11 predict the risk for negative tests. To obtain a prediction, one starts at the top of the tree and follows the arrow corresponding to data for the new observation until a terminal node is reached



Abbreviations: : CHA- Community Health Agents; MD- Medical Doctors; QFT-IT - QuantiFERON® TB Gold in-tube test; RN- Registered Nurses; TAN- Technical Assistant in Nursing and TST- tuberculin skin test. Positive criterion: for TST ≥ 5 mm and for QFT-IT® ≥ 0.35 UI.

Discussion

In this study, we found a high prevalence of TBI among HCWs, with only 34.9% being negative for both TST and QFT-IT®. This finding indicates that the strategy of predicting those without evidence of TBI, at risk for conversion, and focusing efforts to test them may contribute to better allocate human and supply resources. The use of CART could be an alternative to this end. However, the current model – that used the available variables - had a low predictive power. Nevertheless, the CART was still useful for selecting subgroups that are most likely to have negative results of both tests, thus at-risk for conversion and worthy testing. Most importantly, the current exercise pointed out a method that could be useful if further variables were available.

CART identified that MDs and CHAs were twice more likely to be uninfected than TAN or RN when working less than 5.5 years in the primary care setting with high specificity (78%) despite a PPV of 52% because of the low prevalence of this condition in a high-tuberculosis burden country. Among those with more than 5.5 years of work, existing morbidities and work in a city with decentralised assistance to tuberculosis patients also had high specificity.

Reducing the cut-off point to 0.27 resulted in a higher sensitivity (82%) but on expense of lower specificity (26%) and decreased PPV (37%) (Supplementary table S2).

Interestingly, CART identified mostly occupational characteristics for TBI, as opposed to the bivariate analysis that also identified individual characteristics. In a systematic review of 85 studies from low and middle-income countries (LMIC) published from 2005 to 2017, occupational categories and years of work had already been reported to be an independent risk factor for both prevalent and incident TBI (APRIANI et al., 2019). However, in our study, CART identified subgroups with distinct characteristics at higher risk. RNs and TANs had a less probability for negative tests results regardless of any other variable, while among MDs and CHAs, years of work in primary health care influenced this probability, which could double in those having worked for less than 5.5 years (node 11). Thus, unlike bi or multivariate analyses, CART points out to a set of characteristics of subgroups that can be then identified, allowing a specific strategy to be proposed to these different groups.

Time of work was also clearly relevant in other subgroups (nodes 6, 7 and 11). One difficult-to-explain finding was the high probability of negative results among HCWs where tuberculosis care is centralised (node 7). This finding should be interpreted with caution since the node contains only 17 observations.

Our study has a few limitations. First, the cross-sectional design does not allow to predict the risk for conversion (incidence of TBI), which would be more informative than the risk for absence of prevalent TBI (SZKLO; NIETO, 2019). Second, there is no reference test for detecting TBI, thus the estimated TBI prevalence might be impacted by the TST and QFT-IT® performance. Persons with one negative (discordant) test might be uninfected. The cross validation was performed with the same set used to build CART but the external data should be used to further validate the CART model (ROKACH; MAIMON, 2015). Third, the overall accuracy of the CART model was low because the two nodes with the highest pretest probability (nodes 7, 10 and 11) have only 127 observations. Finally, given the possibility of cross-reaction between TST and BCG, the result of this test may have been affected by previous BCG vaccination since 87.6% of HCWs had the BCG scar.

Despite these limitations, we here demonstrate the possibility of the use CART for the development of a simple and intuitive predictive model for absence of TBI in HCWs considering a strict criterion, i.e., both QFT-IT® and TST results. CART identified specific subgroups that should be prioritized for targeted TBI testing, such as those with less time of work or those with existing morbidities working outside specialised tuberculosis services. The inclusion of new information related to TBI risk among HCWs at this level of attention may contribute to the construction of a model with greater predictive power.

Table 1 - Predictive performance of CART model for risk of having negative results of both QFT-IT® and TST in healthcare workers of primary care (threshold=0.35).

Both negative tests (QFT-IT® and TST)		
	Results	95% CI
AUC	0.62	0.58-0.67
Accuracy	0.68	0.65-0.71
Specificity	0.78	0.74-0.81
Sensibility	0.44	0.38-0.50
PPV	0.52	0.45-0.59
NPV	0.73	0.68-0.76

Abbreviations: AUC - area under the curve; CART - classification and regression trees; CHA - Community Health Agents; CI - confidence interval; QFT-IT - Quantiferon® TB Gold in-tube test; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value; TST - tuberculin skin test.

References

- APRIANI, L. et al. Latent tuberculosis infection in health care workers in low and middle-income countries: an updated systematic review. **European Respiratory Journal**, p. 1801789, 2019.
- ASHMAN, N. et al. Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. **Thorax**, v. 65, p. 559–570, 2010.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Política Nacional de Atenção Básica-PNAB. **Cadernos de Saúde Pública**, 2012.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Disponível em: <<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+Title#0>>.
- BRASIL. DATASUS. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2010/d0202.def>>. Acesso em: 4 fev. 2014.
- BREIMAN L, FRIEDMAN JH, OLSHEN RA, S. C. Classification and regression trees. **CA: Wadsworth and Brooks**, 1984.
- JAIRNILSON PAIM, CLAUDIA TRAVASSOS, CELIA ALMEIDA, LIGIA BAHIA, J. M. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. **Lancet**, v. 377, p. 1264–75, 2011.
- JEON, C. Y.; MURRAY, M. B. Diabetes Mellitus Increases the Risk of Active Tuberculosis: A Systematic Review of 13 Observational Studies. **PLoS Medicine** | www.plosmedicine.org July, v. 5, n. 7, p. 152–1091, 2008.
- KOTSIANTIS, S. B. Supervised Machine Learning: A Review of Classification Techniques. **Emerging artificial intelligence applications in computer engineering**, v. 160, p. 249–268, 2007.
- MENZIES, D.; JOSHI, R.; PAI, M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, jun. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17519089>>. Acesso em: 3 fev. 2018
- PRADO, T. N. DO et al. Prevalence and risk factors for latent tuberculosis infection among primary health care workers in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 12, p. e00154916, 18 dez. 2017.
- RODRIGUES, P. M. et al. Mycobacterium tuberculosis infection among community health workers involved in TB control. **J Bras Pneumol**, v. 35, n. 49, p. 351–358, 2009.
- ROGERIO, W. P. et al. Prevalência e fatores associados à infecção pelo Mycobacterium tuberculosis entre agentes comunitários de saúde no Brasil, usando-se a prova tuberculínica. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 10, p. 2199–2210, 2015.

ROKACH, L.; MAIMON, O. Data Mining with Decision Trees: Theory and Applications. 2nd Edition ed. [s.l: s.n.]. v. 39

SCHMIDT, B. M. et al. Effectiveness of control measures to prevent occupational tuberculosis infection in health care workers: A systematic review. **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, p. 1–12, 2018.

6.1 Material suplementar do primeiro artigo

Supplementary table S1 - Demographic, occupational and clinical characteristics of healthcare workers associated with the chance of having both negative tests for latent tuberculosis infection.....	119
Supplementary table S2 - Predictive performance of CART model for risk of having negative results of both QFT and TST in health care workers of primary care (threshold=0.27).....	122
Supplementary figure 1 - Flow chart of healthcare workers participating in the previous study.....	123

Supplementary table S1 - Demographic, occupational and clinical characteristics of healthcare workers associated with the chance of having both negative tests for latent tuberculosis infection.

Variables	N (%)	QFT-IT® negative and TST negative (≤ 5 mm)			
		N (%)*	Crude OR	95 % CI	p- value
Gender					
Male	75 (10.6)	21 (28.0)	Ref		
Female	633 (89.4)	226 (35.7)	1.42	0.84-2.42	0.187
Contact with a household member with TB					
Yes	129 (18.2)	38 (29.5)	Ref		
No	579 (81.8)	209 (36.1)	1.35	0.89-2.04	0.153
Morbidities					
Yes	172 (24.3)	59 (34.3)	Ref		
No	536 (75.7)	188 (35.0)	1.03	0.72-1.48	0.853
Alcohol use					
Yes	306 (43.2)	93 (30.4)	Ref		
No	402 (56.8)	154 (38.3)	1.42	1.03-1.95	0.028
Professional category					
Medical Doctors	47 (6.6)	22 (46.8)	Ref		
Registered Nurses	94 (13.4)	25 (26.6)	0.41	0.19-0.85	0.017
Technical Assistant in Nursing	241 (34.0)	69 (28.6)	0.45	0.24-0.86	0.015
Community Health Agent	326 (46.0)	131 (40.2)	0.76	0.41-1.41	0.389
Working only at primary care					
Yes	394 (55.6)	149 (37.8)	Ref		
No	314 (44.4)	98 (31.2)	0.74	0.54-1.02	0.067
continue					

Variable	N (%)	QFT-IT® negative and TST negative (≤ 5 mm)			
		N (%)*	Crude OR	95 % CI	p- value
Current smoker					
Yes	69 (9.8)	15 (21.7)	Ref		
Never smoked/ex-smoker	639 (90.2)	232 (36.3)	2.05	1.13-3.71	0.017
Working in health care unit with TB control program					
Yes	144 (38.3)	44 (30.5)	Ref		
No	232 (61.7)	71 (30.6)	1.00	0.63-1.57	0.992
Working time in primary care					
≥ 10 years	366 (51.7)	112 (30.6)	Ref		
< 10 years	342 (48.3)	135 (39.5)	1.47	1.08-2.01	0.013
Worked in highly exposed TB setting**					
Yes	223 (31.5)	73 (32.7)	Ref		
No	485 (68.5)	174 (35.9)	1.14	0.82-1.60	0.416
Performed home visits in nursing home/asylum/prisons					
Yes	52 (7.3)	20 (38.5)	Ref		
No	656 (92.7)	227 (34.6)	0.84	0.47-1.51	0.574
Type of service facility***					
Centralised	414 (58.5)	126 (30.4)	Ref		
Decentralised	294 (41.5)	121 (41.2)	1.59	1.16-2.18	0.003
TB incidence in the city					
High	500 (70.6)	157 (31.4)	Ref		
Intermediary	208 (29.4)	90 (43.2)	1.66	1.19-2.32	0.002
continue					

Variable	N (%)	QFT-IT® negative and TST negative (< 5 mm)			
		N (%)*	Crude OR	95 % CI	p-value
Active TB assistance					
Yes	525 (74.2)	175 (33.3)	Ref		
No	183 (25.8)	72 (39.3)	1.29	0.91-1.83	0.142
Tuberculosis care training					
Yes	524 (74.0)	181 (34.5)	Ref		
No	184 (26.0)	66 (35.9)	1.05	0.74-1.50	0.745
Use of N95 respirators					
Always	55 (7.8)	21 (38.2)	Ref		
Not always	653 (92.2)	226 (34.6)	0.85	0.48-1.51	0.593
Air flow in the health care unit					
Yes	537 (75.8)	190 (35.4)	Ref		
No	171 (24.2)	57 (33.3)	0.91	0.63-1.31	0.625
Type of facility organization					
Basic Health Unit *****	176 (25.4)	58 (33.0)	Ref		
Basic Health Unit with Family Health Strategy	516 (74.6)	183 (35.5)	1.11	0.77-1.60	0.546

Abbreviations: CI - confidence interval; QFT-IT - Quantiferon® TB Gold in-tube test; Ref – reference; TST - tuberculin skin test; TB – tuberculosis.

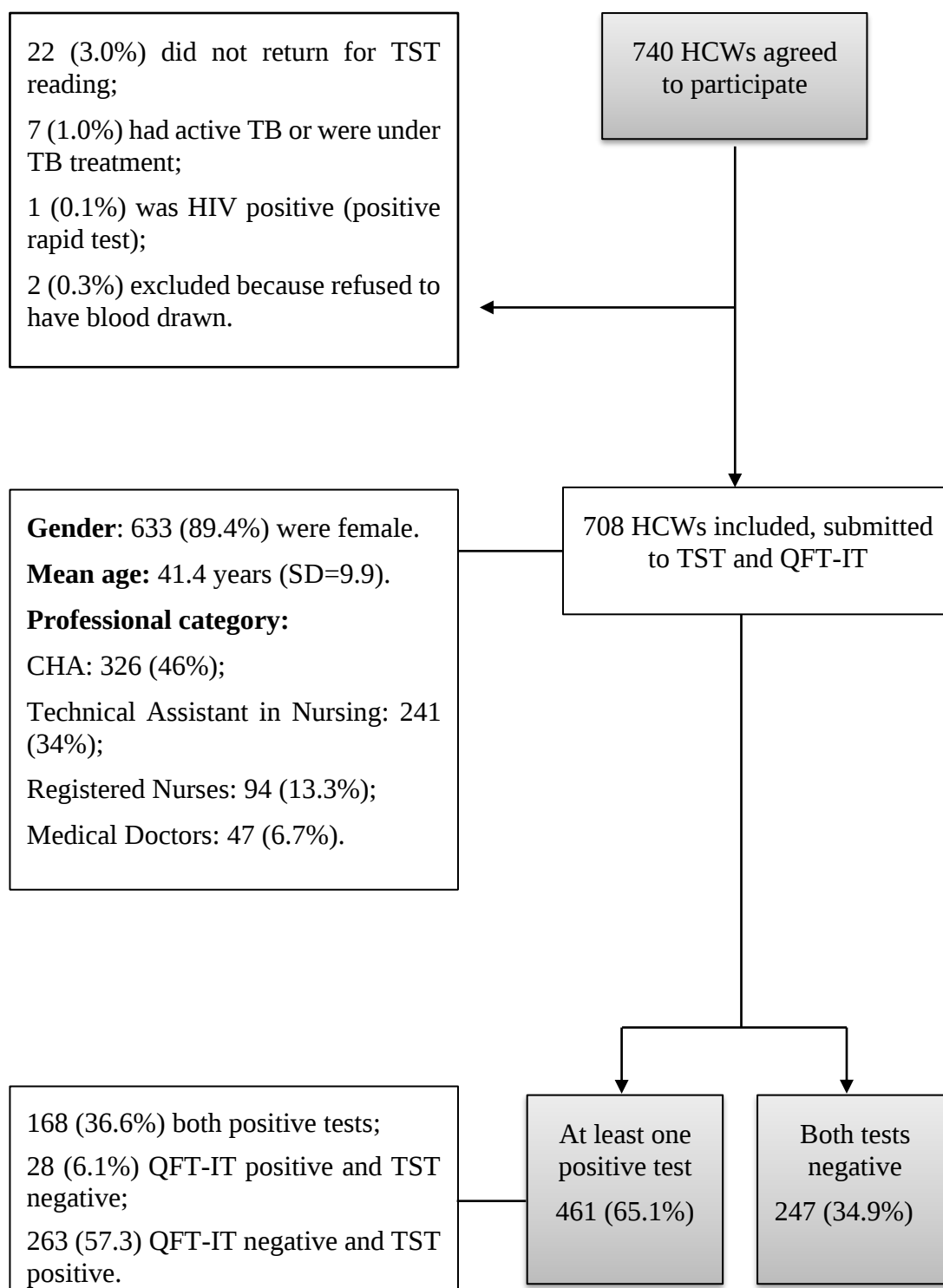
Symbols: (*) The proportions were calculated for each category of explanatory variables; (**) necropsy room, radiotherapy and respiratory disease wards; (***) centralised (TB treatment occurs only in reference units in primary care); or decentralised (TB treatment is available in all primary health care units of the city); (****) Basic Health Unit or Basic Health Unit with Program CHA.

Supplementary table S2 - Predictive performance of CART model for risk of having negative results of both QFT-IT® and TST in health care workers of primary care (threshold=0.27).

Both negative tests (QFT-IT® and TST)		
	Results	95% CI
AUC	0.62	0.58-0.67
Accuracy	0.68	0.65-0.71
Specificity	0.26	0.22-0.30
Sensibility	0.82	0.77-0.87
PPV	0.37	0.33-0.41
NPV	0.73	0.66-0.80

Abbreviations: AUC - area under the curve; CART - classification and regression trees; CHA - Community Health Agents; CI - confidence interval; QFT-IT - Quantiferon® TB Gold in-tube test; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value; TST - tuberculin skin test.

Supplementary figure - Flow chart of healthcare workers participating in the previous study.



Abbreviations: CHA - Community Health Agents; HCW- healthcare workers; HIV - Human Immunodeficiency Virus; QFT-IT - Quantiferon® TB Gold in-tube test; SD - standard deviation; TB- tuberculosis; TST- Tuberculin skin test. Positive criterion: for TST ≥ 5 mm and for QFT-IT® ≥ 0.35 UI.

CAPÍTULO 6

All models are wrong, some models are useful.

George Box

7 SEGUNDO ARTIGO

TB antigen-based skin tests and QFT-Plus® for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in Brazilian healthcare workers: a cost-effectiveness analysis

Abstract

Objective: To analyze the cost-effectiveness of two TB antigen-based skin tests (TBST) using the recombinant ESAT-6 and CFP-10 immunogens (Diaskintest® and C-TST®) and of QFT-Plus® for tuberculosis infection (TBI) diagnosis compared with the current standard of care, the PPD Rt-23 tuberculin skin test (TST) among healthcare workers (HCWs) in Brazil.

Design: A state-transition Markov model was created, simulating a cohort of 100,000 HCWs (five annual cycles) for TBI treatment scenarios with 3 months of weekly doses of rifapentine (900 mg) and isoniazid (900 mg) (3HP). We adopted the Brazilian public health system perspective. Effects (TB disease averted) and costs for screening and treating TBI were discounted at 5%. Incremental cost-effectiveness per TBD averted was calculated.

Setting: An upper middle - income country with a high TB burden, with a public health system where TB care is free-of-charge. QFT-Plus® is the only IGRA available in the country (incorporated in the public health system only for very high-risk populations) and the two new TBST are under validation for eventual incorporation. Robustness was verified using one-way and probabilistic sensitivity analyses.

Patients or participants: Hypothetical cohort of 100,000 HCWs of both sexes with a negative result of TST in the previous year.

Results: Diaskintest®, C-TST® and QFT-Plus® have higher specificity (0.98, 0.98 and 0.97, respectively). Costs with QFT-Plus® were higher due to equipment, human labor and cost

of the kit by test. Diaskintest® was the most cost-saving test (US\$ per TBD averted), including in the sensitivity analyses.

Conclusions: In the Brazilian scenario, Diaskintest® is the most cost-effective test for sequential testing of HCWs.

Key words: Healthcare Workers. Mycobacterium tuberculosis Infections. Diagnosis. Cost-Effectiveness Analysis.

Background

Following the 2018 United Nations High-Level Meeting (UN HLM) recommendations (UNITED NATIONS, 2018), Brazil has implemented a tuberculosis prevention treatment (TPT) scale up programme with several steps: training of healthcare workers (HCWs) starting in 2018, implementation of a TPT informatic surveillance system in the same year, incorporation of QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus®) test (Qiagen, Hilden, Germany) for people living with HIV infection (PLH), contacts aged 2-10 and transplant candidates in 2021, and the recommendation of the 3HP regimen (3 months of weekly doses of 900 mg rifapentine and 900 mg isoniazid) as the first choice for TPT. Since 2010, TPT is recommended for all age contacts with a positive TST with PPD Rt-23 (TST) and a normal chest X-ray. Currently, two tuberculosis (TB) antigen-based tests (TBST) are being validated in the country for eventual incorporation: Diaskintest® (Generium Pharmaceutical, Moscow, Russia) and C-TST® (Zhifei Longcom Biologic Pharmacy Co., Anhui, China).

HCWs, especially in high TB-incidence countries (APRIANI et al., 2019) are one of the most exposed populations for TB infection (TBI) (APRIANI et al., 2019; UDEN et al., 2017) and a targeted group for TPT in the Brazilian Plan for TB Elimination (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a). HCWs should undergo screening for TB disease (TBD) and TBI regularly, and those who convert should undergo TPT (WHO, 2021b). Losses in their cascade-of-care are frequent, especially among those with prior Bacilli Calmette-Guérin (BCG) vaccination, who are more likely to refuse TPT (SHUKLA et al., 2002; XU; SCHWARTZMAN, 2010). Pre-treatment losses, such as access to TBI diagnostic tests, are also an important bottleneck (ALSDURF et al., 2016).

Intermittent shortage of PPD Rt-23 (MMWR, 2019) and the low specificity of Qiagen, Hilden, Germany TST in BCG-vaccinated populations (ZWERLING et al., 2012) have encouraged the Brazilian National TB Program (NTP) search for newer, more specific tests (MENZIES; PAI; COMSTOCK, 2007). QFT-Plus® and TBST use the more specific antigens ESAT-6 and CFP-10. However, QFT-Plus® require laboratory facilities and are more expensive compared to TST (LOUREIRO et al., 2019). Diaskintest® was found to be less costly and more effective than TST for PLH in Brazil (STEFFEN et al., 2020).

We aimed to analyze the cost-effectiveness of newer TBI diagnostic tests with the standard of care, the TST, among HCWs in Brazil.

Methods

Setting and current policies

Brazil, an upper middle - income country with a public universal health system, has one of the 30 highest TB burden (WHO, 2021a). Investigation of TBI in HCWs is recommended in the country as part of the worker's pre-employment and periodic (annual) health visits (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). HCWs with a first Qiagen, Hilden, Germany TST induration < 10 mm are invited to repeat the test in one to three weeks to assess the booster effect (induration size increment of 10 mm). Those with a persistent TST < 10 mm will undergo a one-step TST every 12 months. TPT is recommended when conversion (increment 10 mm over latest induration size) occurs. Currently (since March 2022), the TPT regimen of choice is 3HP except for contacts of people with isoniazid monoresistant TB or intolerant to isoniazid (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Other approved regimens are 6 or 9 months of isoniazid 300 mg/day (6H and 9H, respectively) and 4 months of rifampicin 600 mg/day (4R) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). 4R is recommended only for people over 50 years of age, children (up to 10 years of age) and those with chronic liver disease. Thus, 4R was not included among our scenarios. In Brazil, prior to TPT for any indication, a chest radiograph is mandatory to rule out TBD.

Population, study perspective, time horizon and discount rate

The population is a hypothetical cohort of 100,000 HCWs of both sexes with a negative result for TST in the previous year and with a mean age of 35-year-old. We adopted the public health system perspective. A time horizon of five years was used, as individuals are at increased risk of developing TBD in the first two to five years after TBI (CARDONA, 2016). Effects and costs were discounted at 5%.(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014)

Model structure

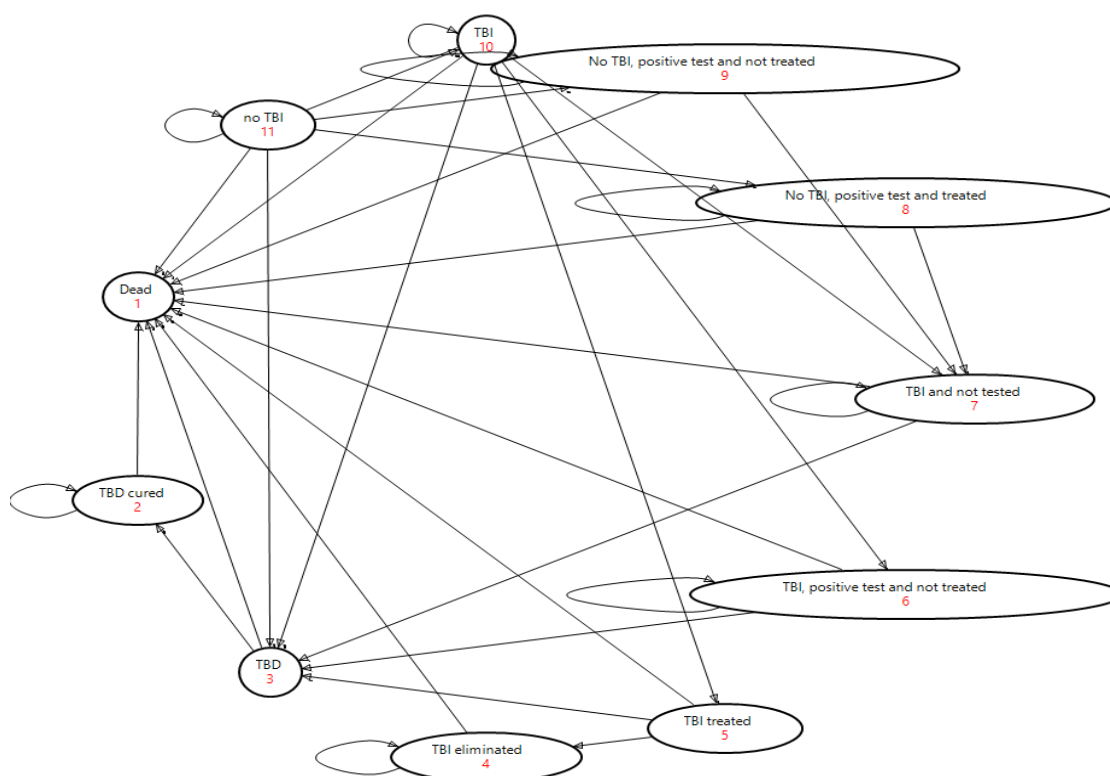
Three strategies for TBI detection were compared to the standard of care (TST with PPD Rt-23) in this study: the QFT-Plus® test (Qiagen, Hilden, Germany) – the only IGRA available in the country - and two TBST: Diaskintest® and C-TST®.

A state-transition Markov model was created, simulating a cohort of 100,000 HCWs (five annual cycles) for TBI treatment scenarios with 3HP, 6H or 9H. An analytical model for decision making, characterized by a tree of probabilities of events, was developed using the software TreeAge Pro 2020 (Williamstown, MA) to simulate the natural history of TBI, clinical outcomes and economic impacts of the newer diagnostic technologies versus the traditional TST. The health states considered were (1) no TBI; (2) TBI; (3) no TBI, false positive test and not treated; (4) no TBI, false positive test and treated; (5) TBI and not tested; (6) TBI, positive test and not treated; (7) TBI treated; (8) TBI eliminated; (9) TBD; (10) TBD cured; and (11) dead (Figure 1). We calculated the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per TBD case avoided.

Testing procedures and interpretation

The skin test procedure consists of applying 2 international units of PPD Rt-23 or a TBST (Diaskintest® or C-TST®) on the volar aspect of the forearm skin, according to the Mantoux method (MANTOUX, 1912). The cut-off point for skin sensitivity tests is 5 mm. Only HCWs with a negative initial test undergo subsequent annual testing. When conversion occurs, a chest radiograph is performed and if negative, TPT is recommended. When reading - performed 48 - 72h after tuberculin application - is lost, no further TST is performed and the HCWs must be retested after one year. QFT-Plus® testing is based on the manufacturer's instructions using 1 ml aliquots of whole blood (QIAGEN, 2017). When the result is indeterminate, the test is repeated once. Conversion is defined when a negative test becomes positive, and the same pathway is recommended, i.e., chest radiograph and TPT if normal.

Figure 1 - Simplified diagram of clinical transition states of Markov model. Arrows indicate the direction in which a healthcare worker moves from one state to another each year.



Abbreviations: TBI – tuberculosis infection; TBD – tuberculosis disease.

Model parameters

Effectiveness data

Clinical, epidemiological and tests accuracy (QFT-Plus®, TST, Diaskintest® and C-TST®) parameters were estimated from meta-analyses (ALSDURF et al., 2016; APRIANI et al., 2019; CAMPBELL; WINTERS; MENZIES, 2020; KAHWATI et al., 2016; KRUTIKOV et al., 2021; SHARMA et al., 2014; SMIEJA et al., 2019; SOUZA et al., 2014; STARSHINOVA et al., 2020; WHO, 2022b; ZENNER et al., 2017; ZIAKAS; MYLONAKIS, 2009). The conversion of different types of measure statistics estimated by literature in transition probabilities the model was performed according to the method described by Gidwani

and Russell (2020) (GIDWANI; RUSSELL, 2020) (Supplementary material). Table 1 displays evidence retrieved from an unsystematic search, except: probability of return to TST reading in HCWs (SOUZA et al., 2014), and probability of hospitalization due to drug-induced liver injury (DILI) (LOUREIRO et al., 2019). Age-specific, all-cause mortality rates were obtained from Brazilian life table 2020 edition (IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2022).

Table 1 – Model parameters: tests, treatment, status of infection and outcomes.

Model parameters	Base-case	Range		Source
		Low	High	
Clinical and epidemiological parameters				
Incidence of TBI in HCWs (TST) ¹	0.17	0.09	0.24	(APRIANI et al., 2019)
Probability of not return to TST reading in HCWs	0.03	0.01	0.04	(SOUZA et al., 2014)
Probability of starting TBI treatment between HCWs ²	0.84	0.67	1.00	(ALSDURF et al., 2016)
Adherence to TBI treatment with 6H ³	0.76	0.71	0.81	(SHARMA et al., 2014)
Adherence to TBI treatment with 9H ⁴	0.55	0.53	0.58	(ZIAKAS; MYLONAKIS, 2009)
Adherence to TBI treatment with 3HP ⁵	0.82	0.80	0.83	(SHARMA et al., 2014)
Efficacy of TBI treatment with 6H ⁶	0.99	0.98	0.99	(SMIEJA et al., 2019)
Efficacy of TBI treatment with 9H ⁷	0.99	0.98	0.99	(ZENNER et al., 2017b)
Efficacy of TBI treatment with 3HP ⁸	0.99	0.98	0.99	(SHARMA et al., 2014)
Probability of DILI related to TPT with 6H ⁹	0.005	0.003	0.006	(SMIEJA et al., 2019)
Probability of DILI related to TPT with 9H ¹⁰	0.06	0.04	0.07	(KAHWATI et al., 2016)
Probability of DILI related to TPT with 3HP ¹¹	0.004	0.002	0.006	(SHARMA et al., 2014)
Probability of hospitalization due to DILI	0.00015	0.00010	0.00020	(LOUREIRO et al., 2019)
Probability of death by DILI related to TPT with 6H or more ¹²	0.00030	0.00010	0.00060	(SMIEJA et al., 2019)
Probability of death by DILI related to TPT with 3HP ¹³	0.000	0.000	0.000	(SHARMA et al., 2014)
Progression from TBI to TBD, no treatment (TST $\geq$ 5 mm) ¹⁴	0.007	0.000	0.015	(CAMPBELL; WINTERS; MENZIES, 2020)
TST sensitivity ($\geq$ 5 mm) ¹⁵	0.82	0.74	0.88	(KRUTIKOV et al., 2021)
TST specificity ($\geq$ 5 mm) ¹⁶	0.40	0.22	0.60	(CHANG; LEUNG, 2010)
Diaskintest® sensitivity ($\geq$ 5 mm) ¹⁷	0.91	0.81	0.96	(KRUTIKOV et al., 2021)
Diaskintest® specificity ($\geq$ 5 mm) ¹⁸	0.98	0.98	0.99	(STARSHINOVA et al., 2020)

continue

Model parameters	Base-case	Range		Source
		Low	High	
C-TST® sensitivity (≥ 5 mm) ¹⁹	0.86	0.82	0.89	(KRUTIKOV et al., 2021)
C-TST® specificity (≥ 5 mm) ²⁰	0.98	0.98	0.99	(STARSHINOVA et al., 2020)
QFT-Plus® sensitivity ²¹	0.91	0.87	0.94	(OH et al., 2021)
QFT-Plus® specificity ²²	0.97	0.95	0.98	(OH et al., 2021)
Probability of indeterminate QFT-Plus® ²³	0.01	0.005	0.04	(OH et al., 2021)

Abbreviations: 3HP - 3 months of weekly doses of rifapentine (900 mg) and isoniazid (900 mg); 6H - 6 months of daily doses of isoniazid (300 mg); 9H - 9 months of daily doses of isoniazid (300 mg); BCG - Bacillus Calmette and Guérin; DILI - drug-induced liver injury; HCW - healthcare worker; QFT-Plus® - QuantiFERON-TB Gold Plus; PPD - purified protein derivative; TBD - tuberculosis disease; TBI - tuberculosis infection; TPT - tuberculosis prevention treatment; TST - tuberculin skin test.

(1) Incidence was defined as test conversion, including test definitions of IGRA and TST positivity and conversion for the studies included in this review. Data extracted from figure 4 of the reference and table S6 the supplementary reference material.

(2) Data extracted from table 2 of the reference.

(3) The study population was adults with silicosis. The RR estimated by the authors was for 3HR versus 6H. The probability of transition was estimated from the calculation of the RR for 6H as intervention and 3HR as comparator. Data extracted from Analysis 2.3 of the reference.

(4) The study population was adults and children with TBI. The RR estimated by the authors was for 4R versus 9H. The transition probability was estimated from the calculation of the RR for 9H as intervention and 4R as comparator. Data extracted from figure 2a of the reference.

(5) The study population was adults and children with high risk for developing TBD. Data extracted from Analysis 4.4 of the reference.

(6) The study population was adults and children without HIV. The RR was estimated by the authors for the risk of TBD between the two groups under assessment. Data extracted from Analysis 3.1 of the reference.

(7) The study population was adults and children without TBD. The OR was estimated by the authors for the risk of TBD between the two groups under assessment. Data extracted from Figure 3a of supplementary reference material.

(8) The study population was adults and children with high risk for developing TBD. The RR was estimated by the authors for the risk of TBD between the two groups under assessment. Data extracted from Analysis 4.1 of the reference.

(9) The study population was adults and children without HIV. Data extracted from Analysis 2.2 of the reference.

(10) The study population was asymptomatic adults with confirmed TBI. Data extracted from eFigure 5 of supplementary reference material.

- (11) The study population was adults and children with high risk for developing TBD. Data extracted from Analysis 4.8 of the reference.
- (12) The study population was adults and children without HIV. Data extracted from Analysis 1.5 of the reference.
- (13) The study population was adults and children with high risk for developing TBD. Data extracted from Analysis 4.2 of the reference.
- (14) Data extracted from table 3 of the reference and table S24 the supplementary reference material.
- (15) Sensitivity was estimated among adults and children with TBD. Data extracted from figure 4.
- (16) Specificity was estimated among subjects with healthy low risk of TBI with BCG vaccine scar. Summary measure estimated by bivariate random effects model. Data extracted from table 1 and supplementary table 1 of the reference.
- (17) Sensitivity was estimated among adults and children with microbiologically confirmed TBD. Data extracted from supplementary table S23
- (18) Specificity was estimated among adults and children healthy. Data extracted from figure 4 and table 1 of the reference.
- (19) Sensitivity was estimated among adults and children with microbiologically confirmed TBD. Data extracted from figure 3.
- (20) None of the systematic reviews evaluated estimated the specificity of the C-TST® test. As an alternative, considering that both Diaskintest® and C-TST® are skin sensitivity tests and use the recombinant Mtb antigens ESAT-6 and CFP-10, the specificity of C-TST® was considered equal to that of Diaskintest®.
- (21) Sensitivity was estimated among patients with diagnosis of TBD confirmed by molecular methods, or microbiological methods, or histopathology. Clinical diagnosis would be acceptable if methods of diagnosis are clearly described, and no TBI test is incorporated in the definition. Data extracted from table 2 and supplementary figure 2 of the reference.
- (22) Specificity was estimated among adults with very low risk for TBI. Data extracted from table 2 and supplementary figure 3 of the reference.
- (23) Data extracted from table 4 of the reference for studies that evaluated the sensitivity of the QFT-Plus®.

Costing data

The costs for medical visit, chest radiograph, sputum smear, blood work-up, serum dosage the GOT (glutamic oxaloacetic transaminase/aspartate aminotransferase), GPT (glutamic pyruvic transaminase/alanine aminotransferase), hospitalization by DILI, and death for DILI were identified in the Brazilian Hospital Information System table (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b); human resource, consumables, and equipment for IGRA

and TST were calculated by Loureiro et al (2019) (LOUREIRO et al., 2019). The costs for Diaskintest®, C-TST® were calculated by Steffen et al. (2020) (STEFFEN et al., 2020); and the costs for TBD treatment with directly observed therapy (DOT) were calculated by Steffen et al. (2010) (STEFFEN et al., 2010). The costs for isoniazid (300 mg/ pill); rifapentine (150 mg/ pill); QFT-Plus® (kit); and TST were identified from personal communication with NTP (Table 2). All values were adjusted for inflation by the accumulated variation of the IPCA (*Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo*) for the period and converted into U.S. dollars (US\$) using the average annual rate according to *Banco Central* (US\$ 1 = 5.39 Brazilian Reais) for 2021 (BANCO CENTRAL DO BRASIL, 2022), as described by Turner et al., (2019) (Tables 2, Table 3 and Supplementary material) (TURNER et al., 2019). The discount rate was 5% per year (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

The complete treatment costs for TBI included: i) 3HP and two medical monitoring visits; ii) 6H and five medical monitoring visits and iii) 9H and eight medical monitoring visits (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a).

The partial treatment costs for TBI were considered for those who developed hepatotoxicity and did not complete the prophylactic therapy. The regimen included costs with weekly doses of rifapentine (900 mg) and isoniazid (900 mg) or daily doses the isoniazid (300 mg) for two months and one medical consultation.

Cases of severe DILI incurred in hospitalization costs, valued by the code “Treatment of Liver Diseases” present in the Brazilian Hospital Information System table, with a 35% increase in values related to professional care in hospitals considered as Type II Urgency (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b).

In cases of DILI that evolved to death, costs equivalent to two daily hospitalizations to the intensive care unit adult (ICU III) were included (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b). For those who survived, monitoring costs of severe DILI were also included: three doctors’ visits, two blood count tests, and two GOT plus GPT.

Brazil does not acquire consumables from the Global Drug Facility (GDF), thus we used information provided by the Brazilian Ministry of Health (MoH) and the GDF value for the combined weekly dose of rifapentine/ isoniazid 300 mg/ 300 mg in the sensitivity analysis.

Hospitalization costs were based on the hospital reimbursement system used in Brazil, a process akin to diagnosis-related group reimbursement systems, for drug-induced liver injury.

Sensitivity analyses

One-way sensitivity analysis was conducted on all model inputs, except for the probability of dying from DILI, using the 95% confidence interval range of transition probabilities. For the cost parameters, the lower limit of the range was half the price and the upper limit, twice the price. We also performed a probabilistic sensitivity analysis in a Monte Carlo simulation with 100,000 iterations (Table 3). The uncertainty in clinical probabilities and accuracies were assumed to have a beta distribution with the standard deviation estimated from data extracted from systematic literature reviews (Supplementary material) and a gamma distribution for costs with the standard deviation equal to 10% of the original value. The generated distributions around costs, probability the TBD cases avoided from diagnosis of TBI and its preventive treatment and the ICER are shown using median and 95% uncertainty ranges (UR).

Table 2 – Model parameters: costs (in US\$ 2021).

	Base-case	Range		Source
		Low ^a	High ^b	
Cost estimates (in 2021 US\$)				
Drugs and exams				
Isoniazid (300 mg/ pill)	0.03	0.02	0.07	(MoH, 2022*)
Rifapentine (150 mg/ pill)	0.25	0.13	0.50	(MoH, 2022*)
Rifapentine and Isoniazid (300 mg/ 300 mg/ pill)	0.42	0.21	0.83	(PARTNERSHIP, 2022)
Blood count	1.61	0.81	3.22	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Serum dosage GOT	0.79	0.39	1.58	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Serum dosage GPT	0.79	0.39	1.58	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Medical visit	3.92	1.96	7.84	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Chest radiograph	3.72	1.86	7.45	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Sputum smear	1.65	0.82	3.29	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
TBI diagnosis				
Initial medical visit (2 consultation)	7.84	3.92	15.68	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Chest radiograph	3.72	1.86	7.45	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Total	11.57	5.78	23.13	
TBD diagnosis				
Initial medical visit (2 consultation)	7.84	3.92	15.68	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Chest radiograph	3.72	1.86	7.45	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Sputum smear	1.65	0.82	3.29	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Total	13.21	6.61	26.43	
TBD treatment with DOT ¹	749.54	374.77	1499.07	(STEFFEN et al., 2010)
TBI treatments				
TBI treatment with isoniazid (300 mg/ day) by 2 months				
Isoniazid (300 mg/ day) (2 months/ 60 doses/ 60 pills)	2.00	1.00	4.00	(MoH, 2022*)
Medical consultation (1 consultation)	3.92	1.96	7.84	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Total	5.92	2.96	11.85	
continue				

	Base-case	Range		Source
		Low ^a	High ^b	
TBI treatment with isoniazid (300 mg/ day) by 6 months				
Isoniazid (300 mg/ day) (6 months/ 180 doses/ 180 pills)	6.01	3.00	12.01	(MoH, 2022*)
Medical consultation (5 consultation)	19.60	9.80	39.21	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Total	25.61	12.80	51.22	
TBI treatment with isoniazid (300 mg / day) by 9 months				
Isoniazid (300 mg / day) (9 months / 270 doses / 270 pills)	9.01	4.50	18.02	(MoH, 2022*)
Medical consultation (8 consultation)	31.37	15.68	62.74	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Total	40.38	20.19	80.75	
TBI treatment with isoniazid (900 mg/ week) plus rifapentine (900 mg / week) by 2 months				
Rifapentine (900 mg/ week) (2 months/ 8 doses/ 48 pills)	12.10	6.05	24.20	(MoH, 2022*)
Isoniazid (900 mg/ week) (2 months/ 8 doses/ 24 pills)	0.80	0.40	1.60	(MoH, 2022*)
Medical consultation (1 consultation)	3.92	1.96	7.84	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Total	16.82	8.41	33.64	
TBI treatment with isoniazid (900 mg / week) plus rifapentine (900 mg / week) by 3 months				
Rifapentine (900 mg/ week) (3 months/ 12 doses/ 72 pills)	18.15	9.07	36.30	(MoH, 2022*)
Isoniazid (900 mg/ week) (3 months/ 12 doses/ 36 pills)	1.20	0.60	2.40	(MoH, 2022*)
Medical consultation (2 consultation)	7.84	3.92	15.68	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Total	27.19	13.60	54.38	
TBI treatment with isoniazid (900 mg/ week) plus rifapentine (900 mg/ week) by 2 months (GDF)				
Rifapentine and isoniazid (900 mg/ 900 mg / week) (2 months/ 8 doses/ 24 pills)	10.00	5.00	20.00	(PARTNERSHIP, 2022)
Medical consultation (1 consultation)	3.92	1.96	7.84	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Total	13.92	6.96	27.84	
TBI treatment with isoniazid (900 mg/ week) plus rifapentine (900 mg/ week) by 3 months (GDF)				
Rifapentine and isoniazid (900 mg/ 900 mg/ week) (3 months/ 12 doses/ 36 pills)	15.00	7.50	30.00	(PARTNERSHIP, 2022)

continue

	Base-case	Range		Source
		Low ^a	High ^b	
Medical consultation (2 consultation)	7.84	3.92	15.68	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Total	22.84	11.42	45.68	
Drug-induced liver injury				
Costs of hospitalization	220.41	110.21	440.82	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Drug-induced liver injury follow-up				
Medical visit (3 consultation)	11.76	5.88	23.53	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Blood count (2 exams)	3.22	1.61	6.45	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Serum dosage GOT (2 exams)	1.58	0.79	3.15	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Serum dosage GPT (2 exams)	1.58	0.79	3.15	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Total	18.14	9.07	36.28	
Diagnostic tests				
QFT-Plus®				
Human resources ²	1.56	0.78	3.13	(LOUREIRO et al., 2019)
QFT-Plus® test kit	16.91	8.45	33.82	(MoH, 2022*)
Consumables ³	1.26	0.63	2.53	(LOUREIRO et al., 2019)
Equipment	0.75	0.37	1.50	(LOUREIRO et al., 2019)
Total	20.49	10.24	40.97	
Overall diagnostic skin tests costs				
TST PPD Rt 23 2UT/1.5 ml				
Human resources ²	1.48	0.74	2.96	(LOUREIRO et al., 2019)
Consumables	0.92	0.46	1.83	(LOUREIRO et al., 2019)
Equipment	0.03	0.02	0.07	(LOUREIRO et al., 2019)
PPD Rt 23 2 UT / 1.5 ml	0.68	0.34	1.36	(MoH, 2022*)
Total	3.11	1.56	6.22	
Diaskintest®				
Human resources ²	1.48	0.74	2.96	(LOUREIRO et al., 2019)
Consumables	0.92	0.46	1.83	(LOUREIRO et al., 2019)
Equipment	0.03	0.02	0.07	(LOUREIRO et al., 2019)
Diaskintest	1.31	0.66	2.63	(STEFFEN et al., 2020)
Total	3.74	1.87	7.49	

continue

	Base-case	Range		Source
		Low ^a	High ^b	
C-TST®				
Human resources ²	1.48	0.74	2.96	(LOUREIRO et al., 2019)
Consumables	0.92	0.46	1.83	(LOUREIRO et al., 2019)
Equipment	0.03	0.02	0.07	(LOUREIRO et al., 2019)
C-TST®	5.51	2.75	11.02	(STEFFEN et al., 2020)
Total	7.94	3.97	15.88	
Cost of death for DILI	398.87	199.43	797.73	
Discount rate	0.05	0.00	0.10	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014)

Abbreviations: DOT - directly observed therapy; DILI - drug-induced liver injury; GOT - glutamic oxaloacetic transaminase/aspartate aminotransferase; GTP - glutamic pyruvic transaminase/alanine aminotransferase; HCW -Healthcare work; MoH - Ministry of Health; QFT-Plus® - QuantiFERON-TB Gold Plus; PPD - purified protein derivative; TBD - tuberculosis disease; TBI - tuberculosis infection; TST - tuberculin skin test; US\$ US dollars.

Symbol: (*) The costs for isoniazid (300 mg/ pill); rifapentine (150 mg/ pill); QFT-Plus® (kit); and TST were identified from personal communication with National Tuberculosis Program.

(a) The lower limit was 50% of the cost estimate value.

(b) The upper limit was double the cost estimate value.

(1) DOT costs based on of 5 weekly visits during the intensive phase (first 2 months) and twice weekly during the continuation phase (remaining 4 months).

(2) Nursing staff time (for TSTs only), laboratory technician time (for QFT-Plus® only).

(3) Gloves, cotton, alcohol, syringes with needles, box for syringes, thermic box and ice bag.

Model assumptions

The cohort undergoes the routine procedures for HCWs according to national guidelines. The following simplifying assumptions were included: (1) all HCWs were negative for TST in the previous year; (2) all HCWs were asymptomatic, without TBD; (3) there were no HIV-infected individuals; (4) those with a positive test result were then screened for active TB and undergo chest radiography and physical examination; (5) the chest radiograph and physical examination are 100% accurate when ruling out the initial diagnosis of TBD; (6) individuals with a second indeterminate result on the QFT-Plus® test are at the same risk of developing a TBD as those with a negative result; (7) nonadherence to treatment due to adverse reactions occurred in the firsts 2 months and conferred no partial protection; (8) all people with TBD accept treatment; (9) patients who complete TBD treatment are considered cured; (10) all

cases of TBD and TBI would be sensitive to antituberculosis drugs; (11) people who do not adhere to treatment for TBI do not develop drug-induced liver injury; (12) people who do not adhere to treatment for TBI drop out within the first two months of treatment and conferred no partial protection; (13) progression from TBI to active TB was simulated assuming a constant activation rate over time; (14) HCWs who completed TPT remained at risk of developing TBD according to the effectiveness of treatment in the first year after TPT, then we considered TBI to be eliminated; and (15) the death of an HCW from other causes has no monetary cost to the MoH.

Willingness to pay threshold

In Brazil, a cost-effectiveness threshold is not set by government. A value of US \$7,544 per avoided case was used, as proposed by Woods et al (2016) based on opportunity costs estimated for a wide range of low/ middle-income countries (WOODS et al., 2016). A cost-effectiveness acceptability curve was constructed, displaying the probability that the intervention is cost-effective from a range of willingness to pay threshold values.

Ethics approval and consent to participate

This economic analysis used information available from public data, thus required no prior approval by an Institutional Review Board.

This cost-effectiveness report followed the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) guidelines (Supplementary table S1) (HUSEREAU et al., 2022).

Table 3 – General model parameters and distributions.

	Deterministic mean	PSA probability distribution ^a	Standard deviation	Source
Clinical and epidemiological parameters				
Incidence of TBI in HCWs (TST)	0.17	Beta	0.008	(APRIANI et al., 2019)
Probability of not return TST reading in HCWs	0.03	Beta	0.006	(SOUZA et al., 2014)
Probability of starting TBI treatment between HCWs	0.84	Beta	0.012	(ALSDURF et al., 2016)
Adherence to TBI treatment with 6H	0.76	Beta	0.034	(SHARMA et al., 2014)
Adherence to TBI treatment with 9H	0.55	Beta	0.012	(ZIAKAS; MYLONAKIS, 2009)
Adherence to TBI treatment with 3HP	0.82	Beta	0.006	(SHARMA et al., 2014)
Efficacy of TBI treatment with 6H	0.99	Beta	0.001	(SMIEJA et al., 2019)
Efficacy of TBI treatment with 9H	0.99	Beta	0.001	(ZENNER et al., 2017b)
Efficacy of TBI treatment with 3HP	0.99	Beta	0.0006	(SHARMA et al., 2014)
Probability of DILI related to TBI treatment with 6H	0.005	Beta	0.0010	(SMIEJA et al., 2019)
Probability of DILI related to TBI treatment with 9H	0.060	Beta	0.009	(KAHWATI et al., 2016)
Probability of DILI related to TBI treatment with 3HP	0.004	Beta	0.001	(SHARMA et al., 2014)
Probability of hospitalization due to DILI	0.00015	Beta	0.000015	(LOUREIRO et al., 2019)
Probability of death by DILI related to TBI treatment with 6H or 9H	0.00030	Beta	0.0001	(SMIEJA et al., 2019)
Progression from TBI to TBD, no treatment (TST $\geq$ 5 mm)	0.007	Beta	0.004	(CAMPBELL; WINTERS; MENZIES, 2020)
Test parameters				
TST sensitivity ($\geq$ 5 mm)	0.82	Beta	0.023	(KRUTIKOV et al., 2021)
TST specificity ($\geq$ 5 mm)	0.40	Beta	0.020	(CHANG; LEUNG, 2010)
Diaskintest® sensitivity ($\geq$ 5 mm)	0.91	Beta	0.034	(KRUTIKOV et al., 2021)
Diaskintest® specificity ($\geq$ 5 mm)	0.98	Beta	0.00007	(STARSHINOVA et al., 2020)

continue

	Deterministic mean	PSA probability distribution ^a	Standard deviation	Source
C-TST® sensitivity (≥ 5 mm)	0.86	Beta	0.016	(KRUTIKOV et al., 2021)
C-TST® specificity (≥ 5 mm)	0.98	0.98	0.99	(STARSHINOVA et al., 2020)
QFT-Plus® sensitivity	0.91	Beta	0.010	(OH et al., 2021)
QFT-Plus® specificity	0.97	Beta	0.009	(OH et al., 2021)
Probability of indeterminate QFT-Plus®	0.01	Beta	0.003	(OH et al., 2021)
Cost estimates (in 2021 US\$)				
TBI diagnosis	11.57	Gama	2.31	(MoH, 2021)
TBD diagnosis	13.21	Gama	2.64	(MoH, 2021)
TBD treatment with DOT	749.54	Gama	149.91	(STEFFEN et al., 2010)
TBI treatments				
TPT with daily doses of isoniazid (300 mg) (2 months)	5.92	Gama	1.18	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b and MoH, 2022*)
TPT with 6H	25.61	Gama	5.12	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b and MoH, 2022*)
TPT with 9H	40.38	Gama	8.08	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b and MoH, 2022*)
TPT with weekly doses of isoniazid (900 mg) plus rifapentine (900 mg) (2 months)	16.82	Gama	3.36	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b and MoH, 2022*)
TPT with 3HP	27.19	Gama	5.44	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b and MoH, 2022*)
TPT with weekly doses of rifapentine and isoniazid (300 mg/ 300 mg) (2 months) (GDF)	13.92	Gama	2.78	(PARTNERSHIP, 2022; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
TPT with 3HP (300 mg/ 300 mg) (3 months) (GDF)	22.84	Gama	4.57	(PARTNERSHIP, 2022; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Drug-induced liver injury hospitalization	220.41	Gama	44.08	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)
Drug-induced liver injury follow-up	18.14	Gama	3.63	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b)

continue

	Deterministic mean	PSA probability distribution ^a	Standard deviation	Source
Diagnostic tests				
QFT-Plus®	20.49	Gama	4.10	(MoH 2022* and LOUREIRO et al., 2019)
TST	3.11	Gama	0.62	(MoH 2022* and LOUREIRO et al., 2019)
Diaskintest®	3.74	Gama	0.75	(LOUREIRO et al., 2019; STEFFEN et al., 2020)
C-TST®	7.94	Gama	1.59	(LOUREIRO et al., 2019; STEFFEN et al., 2020)
Cost of death for DILI	398.87	Gama	79.77	(LOUREIRO et al., 2019)
Discount rate	0.05	Triangular	-	(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014)

Abbreviations: 3HP - 3 months of weekly doses of rifapentine (900 mg) and isoniazid (900 mg); 6H - 6 months of daily doses of isoniazid (300 mg); 9H - 9 months of daily doses of isoniazid (300 mg); BCG - Bacillus Calmette and Guérin; GDF - Global Drug Facility; HCW - healthcare work; QFT-Plus® - QuantiFERON-TB Gold Plus; PPD - purified protein derivative; TBD - tuberculosis disease; TBI - tuberculosis infection; TST - tuberculin skin test.

Symbol: (*) The costs for isoniazid (300 mg/ pill); rifapentine (150 mg/ pill); QFT-Plus® (kit); and TST were identified from personal communication with National Tuberculosis Program.

Results

Table 4 shows the projected cost and health outcomes of simulated strategies. Health system costs for screening 100,000 HCWs for 5 years, including screening and treatment costs for both TBI with weekly doses of 3HP and TBD treatment with DOT, were: US\$ 3,395,807 (95% UR: 2,696,550 - 4,209,106) for Diaskintest®; US\$ 4,623,949 (95% UR: 3,591,202 - 5,846,177) for C-TST® test; US\$ 3,966,885 (95% UR 3,101,722 - 4,982,374) for TST-based PPD and US\$ 8,221,694 (95% UR: 6,035,998 – 10,888,387) for QFT-Plus®. Compared with TST-based PPD, Diaskintest® strategy was the most cost saving for TBI diagnosis (US\$ 7,042 with per TBD case averted) (Figure 1c and Table 4). Diaskintest® strategy too was the most cost saving for TBI diagnosis for treatment regimen with 6H and 9H (US\$ 5,781 and US\$ 18,892 per TBD case averted, respectively) (Table 4 and Supplement figure S2 and S3). Despite the strategy using the QFT-Plus® has slightly higher effectiveness compared to Diaskintest® strategy regardless of treatment regimen, presents incremental cost

of US\$ 49,106, US\$ 54,817, and US\$ 72,673 for 3HP, 6H and 9H per TBD case avoided, respectively (Table 4).

Our one-way sensitivity analyzes found that the incremental cost-effectiveness of TBI screening strategy between HCWs was most sensitive to estimated TBI incidence in HCWs (TST), by cost of Diaskintest® and cost TBI treatments for the three treatment regimens (Table 5, Supplementary table S5, Supplementary figures S6, S7 and S8). Considering the GDF value for the combined weekly dose of 3HP, a reduction in cost is observed regardless of the screening strategy: US\$ 3,196,072 for Diaskintest®; US\$ 4,426,262 for C-TST® test; US\$ 3,635,854 for TST-based PPD and US\$ 8,014,624 for QFT-Plus®.

Considering all strategies simultaneously, the Monte Carlo simulations show that, at a willingness to pay threshold of US \$7544 per avoided case, the Diaskintest® had the highest net benefit in 72.9%, 70.4%, 74.3% and of simulations for treatment regimen with 3HP (Figure 2), 6H and 9H (Supplementary figure S2 and S3), respectively.

Considering all screening strategies simultaneously, the cost-effectiveness acceptability curve presented that Diaskintest® had the highest net benefit in 90% of simulations regardless of treatment regimen (Supplementary tables S1, S4 and S5).

Table 4 - Strategy rankings - all referencing common baseline (in US\$ 2021).

Regimen treatment	Strategy	Cost per 100.000 HCWs	95% UR		Incremental cost per 100.000 HCWs	TBD cases	95% UR		TBD cases averted	ICER
			Low	High			Low	High		
3HP	TST PPD Rt-23	3,966,885	3,101,722	4,982,374	-	613	223	1306	-	-
	Diaskintest®	3,395,807	2,696,550	4,209,106	-571,078	532	286	961	81	-7,042
	C-TST®	4,623,949	3,591,202	5,846,177	657,063	546	287	997	68	9,677
	QFT-Plus®	8,221,694	6,035,998	10,888,387	4,254,809	527	284	950	87	49,106
6H	TST PPD Rt-23	3,633,828	2,826,777	4,576,377	-	629	218	1363	-	-
	Diaskintest®	3,201,904	2,524,909	3,991,718	-431,925	554	274	1046	75	-5,781
	C-TST®	4,431,719	3,413,281	5,635,893	797,891	567	275	1079	62	12,824
	QFT-Plus®	8,020,386	5,827,432	10,683,136	4,386,557	549	272	1034	80	54,817
9H	TST PPD Rt-23	4,974,096	3,890,966	6,041,548	-	691	206	1558	-	-
	Diaskintest®	4,038,382	3,183,367	4,933,283	-935,714	641	246	1341	50	-18,892
	C-TST®	5,225,589	4,101,444	6,514,401	251,493	650	247	1367	40	6,244
	QFT-Plus®	8,886,466	6,591,044	11,557,039	3,912,370	637	245	1330	54	72,673

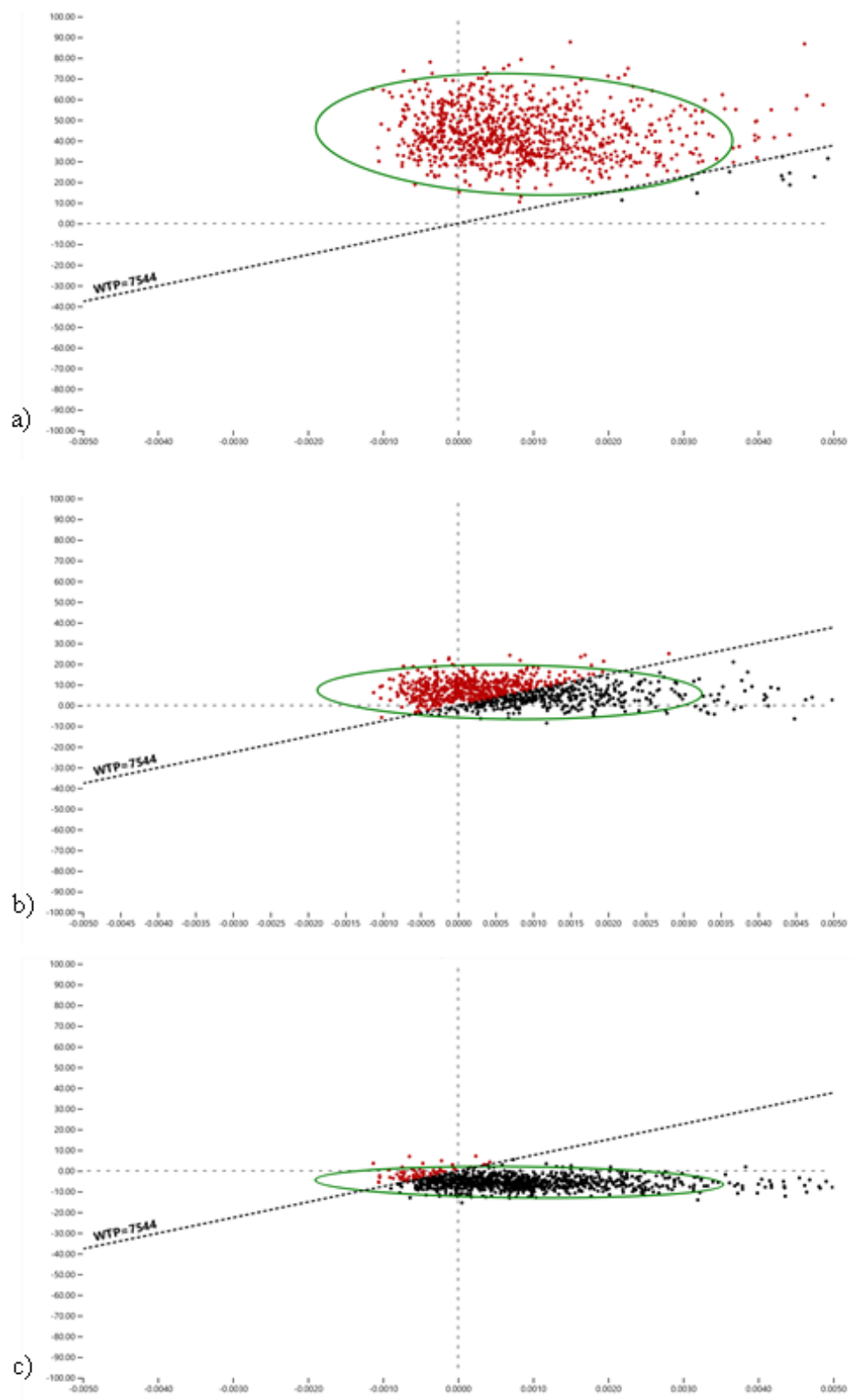
Abbreviations: 3HP - 3 months of weekly doses of rifapentine (900 mg) and isoniazid (900 mg); 6H - 6 months of daily doses of isoniazid (300 mg); 9H - 9 months of daily doses of isoniazid (300 mg); ICER - incremental cost-effectiveness ratio; HCW – healthcare workers; QFT-Plus® - QuantiFERON TB Gold Plus; PPD - purified protein derivative; TBD – tuberculosis disease; TST - tuberculin skin test; US\$ - US dollars; UR - uncertainty ranges.

Table 5 - Summary of univariate sensitivity analyses (TST with PPD Rt-23 versus Diaskintest®) for TBI treatment with 3HP.

Regimen treatment	Variable description	Variable low	Base	Variable high	Impact	Low	High
3HP	Cost of Diaskintest®	1.87	3.74	7.49	Increase	-13715.06	6338.56
	TBI incidence in HCWs	0.09	0.17	0.24	Increase	-21220.46	-3087.80
	Cost TBI treatment with 3 months of weekly doses of rifapentine (900 mg / week) and isoniazid (900 mg / week)	13.6	27.19	54.38	Decrease	-15856.60	-2636.95
	Cost of excluded TBD in TBI diagnosis	5.78	11.57	23.13	Decrease	-12504.75	-4306.52
	Discount rate annual	0	0.05	0.1	Decrease	-10714.87	-4035.29
	Cost of TST	1.56	3.11	6.22	Decrease	-11061.68	-5039.24
	Diaskintest® sensitivity (≥ 5 mm)	0.81	0.91	0.96	Increase	-10675.30	-6135.89

Abbreviations: 3HP - 3 months of weekly doses of rifapentine (900 mg / week) and isoniazid (900 mg / week); PPD Rt 23 - purified protein derivative; TBD - tuberculosis disease; TBI - tuberculosis infection; TST - tuberculin skin test.

Figure 2 - (a–c) Incremental cost effectiveness scatter plot of (a) QFT-Plus® vs. TST; (b) C-TST® vs. TST; (c) Diaskintest® vs TST. Costs in 2021 US\$ and effectiveness in avoided tuberculosis cases for TBI treatment regime with weekly doses of rifapentine (900 mg) and isoniazid (900 mg).



The graphs show the scatter plot of the resulting incremental cost-effectiveness ratio of 100,000 Monte Carlo simulations for the different strategies compared with TST based PPD. The diagonal line represents

the willingness to pay threshold of US\$ 7,544. Values on the right lower quadrant are cost saving (less costly and more effective). The X-axis is scaled from -0.005 to 0.005 avoided tuberculosis cases and Y-axis from -100 to 100 US\$.

Abbreviations: PPD - purified protein derivative; QFT-Plus® - QuantiFERON-TB Gold Plus; TST - tuberculin skin test.

Discussion

In this cost-effectiveness model, compared with the TST, the Diaskintest® test was cost saving in Brazilian HCWs in different scenarios. QFT-Plus® was more costly and had a slightly higher effectiveness, regardless of the treatment regimen. Considering the GDF value for the fixed-dose combination weekly dose of 3HP in sensitivity analyzes, a reduction in cost is observed in all screening strategies. Diaskintest® has also been shown to be dominant in Brazilian PLH (STEFFEN et al., 2020).

The main reason for this finding is costs of tests: all ESAT-6/CFP-10 based tests, in-vivo or ex-vivo, have similar accuracy (WHO, 2022b), thus their cost-effectiveness depends essentially on their costs. QFT-Plus® (and other World Health Organization (WHO)-approved IGRA tests) requires equipment, laboratory infrastructure, transportation of samples from health care clinics to the laboratory and intensive human labour in the laboratory. Consumables (mainly the tests themselves) are also costly. Although the tuberculin unit is expensive, human labour is less intensive (just over 3 minutes for application and for reading, total 6.5 minutes of labour in low-and middle-income countries) (ALSDURF et al., 2020) and the test can be carried out in any clinic with a fridge to store the vials.

WHO states that TBI tests are recommended but not mandatory for high risk populations such as PLH and contacts under 5 years of age. In Brazil, TBI tests are mandatory for all candidates to TPT (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a), except for PLH with CD4+ cells $< 350/\text{mm}^3$ (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b). Our findings and the feasibility of skin tests in primary care settings support the Brazilian recommendation and suggest that the Diaskintest® – or other more specific skin test with similar costs - should be incorporated.

This study has several limitations. Firstly, an inherent limitation of decision analyses is their dependence on the quality and accuracy of their base-case modeling parameter values. All probability parameters, except probability of hospitalization due to DILI (LOUREIRO et al., 2019), were estimated by systematic literature reviews and we performed a report quality assessment of all included reviews. Drug resistant TB strains were not considered due to its modest prevalence in Brazil (BASTOS et al., 2017). Not all spectrum of TB was considered (incipient and sub-clinical disease) (DRAIN et al., 2018), as there are currently no commercially available tests or treatment implications for other TB status. Additionally, our model is based on numerous assumptions. Major assumptions were entered into the model as variables and the potential impact of their uncertainty tested using a series of sensitivity analyses, while others were assumed as fixed. For example, our study did not model HIV infection, dropout rate for TB treatment, and booster effect for skin tests. We also did not address the cost-effectiveness of baseline screening at hiring, which is needed to identify workers who would benefit from any subsequent tests, and to interpret such tests, regardless of the specific test and frequency adopted. Costs for repeated skin tests in the case of lost reading were not considered, but the rate of no return was estimated at 3%. HCWs who completed TPT remained at risk of developing TBD according to the effectiveness of treatment in the first year after TPT, then we considered TBI to be eliminated given the absence of evidence in this population group for the risk of reinfection by MTB, unlike that identified for PLH (GOLUB et al., 2014; MARTINSON et al., 2011). Finally, the generalization of the study to other countries is limited, since health system structure, financing, and salaries as well as other important parameters such as TBI incidence are widely variable. However, we did use GDF prices whenever possible (although Brazil does not purchase tests or drugs from GDF).

Despite these limitations, this cost-effectiveness analysis can contribute to decision-making in Brazil and serve as a guidance for other country economic evaluation. It provides additional alternatives to the QFT-Plus®, since these new tests have the potential to improve scale-up of tuberculosis prevention programs and enhance global tuberculosis control, without the need for venipuncture or expensive laboratory facilities.

Data availability

All information on the model can be requested to the authors.

Role of funding source

The under had no role in the analyses and findings of this manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

ALSDURF, H. et al. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 16, n. 11, p. 1269–1278, 2016.

ALSDURF, H. et al. Resource implications of the latent tuberculosis cascade of care: A time and motion study in five countries. **BMC Health Services Research**, v. 20, n. 1, p. 1–12, 2020.

APRIANI, L. et al. Latent tuberculosis infection in health care workers in low and middle-income countries: an updated systematic review. **European Respiratory Journal**, p. 1801789, 2019.

BANCO CENTRAL DO BRASIL. Cotações e boletins. Disponível em: <<https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacoes>>.

BASTOS, M. L. et al. Treatment outcomes of MDR-tuberculosis patients in Brazil: A retrospective cohort analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, 14 nov. 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. NOTA INFORMATIVA No 11/2018-.DIAHV/SVS/MS: Recomendações para tratamento da Infecção Latente por Tuberculose (ILTb) em Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV). **Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle Das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais**, v. 11, n. 6, p. 1–5, 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Dispõe sobre atualização das Recomendações do Tratamento da Infecção Latente pelo Mycobacterium tuberculosis com a disponibilização da rifapentina. Nota informativa no 5/2021-CGDR/.DCCI/SVS/MS., 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. **Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia**, 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Disponível em: <<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+Title#0>>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis no Brasil. **Ministério da Saúde**, 2022a.

CAMPBELL, J. R.; WINTERS, N.; MENZIES, D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 368, p. m549, mar. 2020.

CARDONA, P. J. Reactivation or reinfection in adult tuberculosis: Is that the question? **International Journal of Mycobacteriology**, v. 5, n. 4, p. 400–407, 2016.

DRAIN, P. K. et al. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. n, v. 31, n. 4, p. e00021-18, 2018.

GIDWANI, R.; RUSSELL, L. B. Estimating Transition Probabilities from Published Evidence: A Tutorial for Decision Modelers. **Pharmaco Economics**, v. 38, n. 11, p. 1153–1164, 2020.

HUSEREAU, D. et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. **Value in Health**, v. 25, n. 1, p. 10–31, 2022.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Tábuas Completas de Mortalidade. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>>. Acesso em: 5 out. 2021.

KAHWATI, L. C. et al. Primary Care Screening and Treatment for Latent Tuberculosis Infection in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. **JAMA**, v. 316, n. 9, p. 970–983, set. 2016.

KRUTIKOV, M. et al. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- γ release assays: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, p. 1–15, 2021.

LOUREIRO, R. B. et al. Cost-effectiveness of QuantiFERON-TB Gold In-Tube versus tuberculin skin test for diagnosis and treatment of Latent Tuberculosis Infection in primary health care workers in Brazil. **PloS ONE**, v. 14, n. 11, p. e0225197, 2019a.

MANTOUX, M. La voie intradermique en tuberculino thérapie. **Presse Med**, v. 20, p. 146–48, 1912.

MCINNES, M. D. F. et al. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies The PRISMA-DTA Statement. **JAMA**, v. 319, n. 4, p. 388–396, 2018.

MENZIES, D.; PAI, M.; COMSTOCK, G. Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research. **Annals of Internal Medicine**, v. 146, p. 340–354, 2007.

MMWR. Nationwide Shortage of Tuberculin Skin Test Antigens: CDC Recommendations for Patient Care and Public Health Practice. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 68, n. 24, p. 552–553, 21 jun. 2019.

PAGE, M. J. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ (Online)**, 2021.

QIAGEN. QuantiFERON® -TB Gold Plus (QFT® -Plus) Package Insert 2. v. 96, p. 1–72, 2017.

SHARMA, S. K. et al. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB.[Reprint of Cochrane Database Syst Rev. 2013;7:CD007545; PMID: 23828580]. **Evidence-Based Child Health a Cochrane Review Journal**, v. 9, n. 1, p. 169–294, 2014.

SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ (Online)**, v. 358, p. 1–9, 2017.

SHUKLA, S. J. et al. Factors associated with the treatment of latent tuberculosis infection among health-care workers at a midwestern teaching hospital. **Chest**, v. 122, n. 5, p. 1609–1614, 2002.

SMIEJA, M. J. et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. **The Cochrane database of systematic reviews**, p. CD001363, 2019.

SOUZA, F. M. DE et al. Comparison of Interferon-γ Release Assay to Two Cut-Off Points of Tuberculin Skin Test to Detect Latent Mycobacterium tuberculosis Infection in Primary Health Care Workers. **PLoS ONE**, v. 9, n. 8, 2014.

STARSHINOVA, A. et al. Recombinant Tuberculosis Allergen (Diaskintest®) in Tuberculosis Diagnostic in Russia (Meta-Analysis). **International Journal of Mycobacteriology**, v. 9, n. 4, p. 335–46, 2020.

STEFFEN, R. et al. Patients' costs and cost-effectiveness of tuberculosis treatment in dots and non-dots facilities in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS ONE**, v. 5, n. 11, 2010.

STEFFEN, R. E. et al. Cost-effectiveness of newer technologies for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in Brazilian people living with HIV. **Scientific Reports**, 2020a.

TURNER, H. C. et al. Adjusting for Inflation and Currency Changes Within Health Economic Studies. **Value in Health**, v. 22, n. 9, p. 1026–1032, 2019.

UDEN, L. et al. Risk of Tuberculosis Infection and Disease for Health Care Workers: An Updated Meta-Analysis. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 4, n. 3, p. 1–7, 2017.

UNITED NATIONS. Resolution A/RES/73/3 adopted by the United Nations General Assembly on 10 October 2018 following approval by the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis on 26 September 2018. **United Nations**, n. September, 2018.

WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention. Tuberculosis preventive treatment. **World Health Organization**. Geneva, 2021b.

WHO. Global tuberculosis report 2021. **World Health Organization**, 2021a.

7.1 **Material suplementar do segundo artigo**

List of supplementary tables

Supplementary table S1 -	CHEERS Checklist.....	159
Supplementary table S2 -	Conversion of the cost parameters identified in the Brazilian Hospital Information System (SIH-SUS) table to 2021 US dollar (US\$ ([rate US\$1 = R\$5.39]).....	165
Supplementary table S3 –	Correction for inflation and conversion of cost parameters estimated by Loureiro et al., (2019)....	166
Supplementary table S4 –	Correction for inflation and conversion of cost parameters estimated by Steffen et al., (2010).....	167
Supplementary table S5 -	Summary of univariate sensitivity analyses (TST with PPD RT 23 versus Diaskintest®) for TBI treatment with 6H and 9H.....	181

List of supplementary figures

Supplementary figure S1 -	Cost-effectiveness acceptability curves (CEACs) of the different diagnostic strategies for tuberculosis infection for TBI treatment regime with weekly doses of rifapentine (900 mg) and isoniazid (900 mg).....	168
Supplementary figure S2 -	(a–c) Incremental cost effectiveness scatter plot of (a) QFT-Plus® vs. TST; (b) C-TST® vs. TST; (c) Diaskintest® vs. TST. Costs in 2021 US\$ and effectiveness in avoided tuberculosis cases for isoniazid treatment regimen (300 mg) for six months.....	169
Supplementary figure S3 -	(a–c) Incremental cost effectiveness scatter plot of (a) QFT-Plus® vs. TST; (b) C-TST® vs. TST; (c) Diaskintest® vs TST. Costs in 2021 US\$ and effectiveness in avoided tuberculosis cases for TBI treatment regime with isoniazid (300 mg) for nine months.....	172
Supplementary figure S4 -	Cost-effectiveness acceptability curves (CEACs) of the different diagnostic strategies for tuberculosis infection with isoniazid treatment regimen (300 mg) for six months.....	175
Supplementary figure S5 -	Cost-effectiveness acceptability curves (CEACs) of the different diagnostic strategies for tuberculosis infection with isoniazid treatment regimen (300 mg) for nine months.....	176
Supplementary figure S6 -	Tornado diagram for one-way sensitivity analysis of incremental cost-effectiveness ratio using US\$ per avoided tuberculosis case for TBI treatment regime with weekly doses of rifapentine (900 mg) and isoniazid (900 mg).....	177
Supplementary figure S7 -	Tornado diagram for one-way sensitivity analysis of incremental cost-effectiveness ratio using US\$ per avoided tuberculosis case for TBI treatment regime with isoniazid (300 mg) for six months.....	179
Supplementary figure S8 -	Tornado diagram for one-way sensitivity analysis of incremental cost-effectiveness ratio using US\$ per avoided tuberculosis case for TBI treatment regime with isoniazid (300 mg) for nine months.....	180

1. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS):
checklist. (<https://don-husereau.shinyapps.io/CHEERS/>)

Supplementary table S1 - CHEERS Checklist

Topic	No.	Item	Location where item is reported
Title			
	1	Identify the study as an economic evaluation and specify the interventions being compared.	124
Abstract			
	2	Provide a structured summary that highlights context, key methods, results, and alternative analyses.	124
Introduction			
Background and objectives	3	Give the context for the study, the study question, and its practical relevance for decision making in policy or practice.	126
Methods			
Health economic analysis plan	4	Indicate whether a health economic analysis plan was developed and where available.	No
Study population	5	Describe characteristics of the study population (such as age range, demographics, socioeconomic, or clinical characteristics).	127
Setting and location	6	Provide relevant contextual information that may influence findings.	127
Comparators	7	Describe the interventions or strategies being compared and why chosen.	128
Perspective	8	State the perspective(s) adopted by the study and why chosen.	127
Time horizon	9	State the time horizon for the study and why appropriate.	127

Topic	No.	Item	Location where item is reported
Discount rate	10	Report the discount rate(s) and reason chosen.	127
Selection of outcomes	11	Describe what outcomes were used as the measure(s) of benefit(s) and harm(s).	128
Measurement of outcomes	12	Describe how outcomes used to capture benefit(s) and harm(s) were measured.	128
Valuation of outcomes	13	Describe the population and methods used to measure and value outcomes.	127-128
Measurement and valuation of resources and costs	14	Describe how costs were valued.	133
Currency, price date, and conversion	15	Report the dates of the estimated resource quantities and unit costs, plus the currency and year of conversion.	133
Rationale and description of model	16	If modelling is used, describe in detail and why used. Report if the model is publicly available and where it can be accessed.	128 and 151
Analytics and assumptions	17	Describe any methods for analysing or statistically transforming data, any extrapolation methods, and approaches for validating any model used.	129 and supplementary material
Characterising heterogeneity	18	Describe any methods used for estimating how the results of the study vary for subgroups.	135
Characterising distributional effects	19	Describe how impacts are distributed across different individuals or adjustments made to reflect priority populations.	135
Characterising uncertainty	20	Describe methods to characterize any sources of uncertainty in the analysis.	135
Approach to engagement with patients and others affected by the study	21	Describe any approaches to engage patients or service recipients, the general public, communities, or stakeholders (such as clinicians or payers) in the design of the study.	135

Topic	No.	Item	Location where item is reported
Results			
Study parameters	22	Report all analytic inputs (such as values, ranges, references) including uncertainty or distributional assumptions.	131,136 and 141
Summary of main results	23	Report the mean values for the main categories of costs and outcomes of interest and summarise them in the most appropriate overall measure.	131,136 and 141
Effect of uncertainty	24	Describe how uncertainty about analytic judgments, inputs, or projections affect findings. Report the effect of choice of discount rate and time horizon, if applicable.	145, 146 and supplementary material
And Effect of engagement with patients and others affected by the study	25	Report on any difference patient/service recipient, general public, community, or stakeholder involvement made to the approach or findings of the study	144
Discussion			
Study findings, limitations, generalisability, and current knowledge	26	Report key findings, limitations, ethical or equity considerations not captured, and how these could affect patients, policy, or practice.	149-150
Other relevant information			
Source of funding	27	Describe how the study was funded and any role of the funder in the identification, design, conduct, and reporting of the analysis	151
Conflicts of interest	28	Report authors conflicts of interest according to journal or International Committee of Medical Journal Editors requirements.	151

From: Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. Value Health 2022;25. [doi:10.1016/j.jval.2021.10.008](https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.10.008)

2. Transition probabilities

A set of health states or events and the probabilities of transition from one state to another during a pre-specified time interval are fundamental for the construction of decision models. In general, transition probabilities are not available in the literature in a format directly suitable for application in these models, which makes it necessary to use mathematical procedures to estimate them based on evidence available in the literature, but in other types of measures. summaries(GIDWANI; RUSSELL, 2020).

Gidwani and Russell (2020)(GIDWANI; RUSSELL, 2020) presents practical guidance on transforming various types of information published in journals, or available online from government and other sources, into transition probabilities for use in state-transition models, including cost-effectiveness models.

Also, according to Gidwani and Russell (2020)(GIDWANI; RUSSELL, 2020), when the summary measure available is the relative risk or the risk ratio (RR) (Equation 1):

$$RR = p1/p0 \quad (1)$$

where $p1$ is the probability of the event under assessment in those exposed to the intervention and $p0$ is the probability of the event under assessment in those not exposed, the following Equation 2 for converting the RR into probability of transition can be applied:

$$p1 = RR * p0 \quad (2)$$

Summary measure is the odds ratio (OR), Gidwani and Russell (2020)(GIDWANI; RUSSELL, 2020) propose (Equation 3):

$$RR = \frac{OR}{(1 - p_0 + (p_0 * OR))} \quad (3)$$

that, after replacing the RR variable in Equation 1 with Equation 3, we convert the summary measures of the OR type into transition probability according to Equation 4:

$$p_1 = \frac{OR * p_0}{(1 - p_0 + (p_0 * OR))} \quad (4)$$

In the references whose summary measures were available referring to the event of interest (e.g. number of TBD cases identified in patients who received the treatments under comparison rather than the effectiveness of the treatment; or number of TBI cases who abandoned the treatment of according to comparison groups rather than the treatment adherence), the probability of transition was estimated after calculating the OR (Equation 5) or RR (Equation 1) for the measure of interest according to the summary measure used by the reference .

$$OR = (\frac{p_1}{1 - p_1}) / (\frac{p_0}{1 - p_0}) \quad (5)$$

3. Standard deviation and confidence interval

The standard deviation (σ) of the sample proportion (p) was estimated with Equation 6:

$$\sigma = \frac{\sqrt{p(1-p)}}{n} \quad (6)$$

Finally, the 95% confidence intervals (CI) of the transition probabilities were estimated for the sample proportion with Equation 7:

$$95\% CI = p \pm 1,96 * \sigma \quad (7)$$

4. Costing data

Estimated costs in previous years were adjusted for inflation for the period. The inflation correction factor was calculated by the ratio between the IPCA (Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo) index number in December 2021 and the IPCA index number in December of the year in which the cost was estimated (IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2021). Then, the costs were adjusted for inflation and converted into US dollars according to Turner et al. (2019) (TURNER et al., 2019).

The costs for medical visit; chest radiograph; sputum smear; blood count; serum dosage the GOT (glutamic oxaloacetic transaminase/aspartate aminotransferase) and GPT (glutamic pyruvic transaminase/alanine aminotransferase); hospitalization for liver disease (code “Treatment of Liver Diseases”); and daily hospitalizations to the intensive care unit adult (ICU III) were identified in the Brazilian Hospital Information System (SIH-SUS) table (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/publicados/consultar>) with last updated in 2008. The costs were adjusted for inflation for the period (between December 2008 and December 2021, correction factor = 2.11), then converted the Brazilian reais (R\$) to 2021 US dollars using the annual average rate (US\$ [rate US\$1 = R\$5.39]) (Supplementary table S2).

The costs of supplies (consumption of reagents and materials, as examination gloves, needles syringes, tourniquet, cotton, alcohol, box for syringes), and of equipment (fridge for TBST, thermometer with alarm, millimeter ruler for reading TBST, incubator, centrifuge, microplate washer, microplate reader, computer, printer) and human resources (nurses and laboratory technicians) as estimated by Loureiro et al (2019) between 2013-

2014 (LOUREIRO et al., 2019). The costs were first converted to 2014 Brazilian reais (US\$ [rate US\$1 = R\$ 2.35]), then adjusted for inflation for the period (between December 2013 and December 2021, correction factor = 1.60) and, finally, converted to 2021 US dollars (US\$ [rate US\$1 = R\$5.39]) (Supplementary table S3) (TURNER et al., 2019).

Supplementary table S2 - Conversion of the cost parameters identified in the Brazilian Hospital Information System (SIH-SUS) table to 2021 US dollar (US\$ ([rate US\$1 = R\$5.39])).

Code ¹	Procedure	Cost in R\$ (2008)	Cost in R\$ (2021) ²	Cost in US\$ (2021)
02.04.03.015-3	Chest radiograph	9.50	20.10	3.72
02.02.01.064-3	Serum dosage GOT	2.01	4.25	0.79
02.02.01.065-1	Serum dosage GPT	2.01	4.25	0.79
02.02.08.004-8	Sputum smear	4.20	8.89	1.65
03.01.01.007-2	Medical visit	10.00	21.16	3.92
02.02.02.038-0	Blood count	4.11	8.69	1.61
03.03.07.007-2	Treatment of liver diseases ³	562.13	1189.22	220.41
08.02.01.009-1	Daily hospitalizations to the intensive care unit adult (ICU III) ⁴	508.63	1076.04	199.43

Abbreviations: Brazilian Hospital Information System (SIH); DILI - drug-induced liver injury; GOT - glutamic oxaloacetic transaminase/aspartate aminotransferase ; GTP - glutamic pyruvic transaminase/alanine aminotransferase; MOH - Ministry of Health; R\$ - Brazilian reais; US\$ US dollars; SUS - *Sistema Único de Saúde*.

(1) Procedure code in Brazilian Hospital Information System (SIH-SUS) table.

(2) The period considered by correction the inflation was between December 2008 (IPCA = 2892.86) and December 2021 (IPCA = 6120.04). The correction factor used was 2.11.

(3) Cases of severe DILI incurred in hospitalization costs, valued by the code "Treatment of liver diseases".

(4) In cases of DILI that evolved to death, costs equivalent to two daily hospitalizations to the intensive care unit adult (ICU III) were included.

The cost of treating TBD with directly observed therapy (DOT) were estimated by Steffen et al (2010) (STEFFEN, R. et al., 2010).

The objective of the study was to analyze the costs of care TBD patients undergoing treatment in facilities using the DOT and facilities providing only self-administered therapy in Rio de Janeiro State (RJ), Brazil. In addition, the extra costs of treatment supervision to the patient and the health system were estimated to calculate the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the DOT strategy per completed treatment. Costs per completed treatment were US\$ 194 for patients and US\$ 189 for the health system in SAT facilities, compared to US\$ 336 and US\$ 726 in DOT facilities. (STEFFEN, R. et al., 2010)

Supplementary table S3 – Correction for inflation and conversion of cost parameters estimated by Loureiro et al., 2019.

Cost parameters	Cost in US\$ (2013 - 2014)	Cost in R\$ (2014)¹	Cost in R\$ (2021)²	Cost in US\$ (2021)³
Consumables for skin tests	1.31	3.08	4.94	0.92
Equipment for skin tests	0.05	0.12	0.19	0.03
Human resources for skin tests	2.12	4.98	7.99	1.48
Consumables for QFT-Plus®	1.81	4.25	6.82	1.26
Equipment for QFT-Plus®	1.07	2.51	4.03	0.75
Human resources for QFT-Plus®	2.24	5.26	8.44	1.56

Abbreviations: IPCA - *Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo*; QFT-Plus® - QuantiFERON-TB Gold Plus; R\$ - Brazilian reais; US\$ - US dollars.

(1) US\$ 1 = R\$ 2.35.

(2) The period considered for correction for inflation was between December 2013 (IPCA = 3815.39) and December 2021 (IPCA = 6120.04). The correction factor used was 1.60.

(3) US\$ 1 = R\$ 5.39.

(4) Costs per completed treatment was US\$ 336 for patients and US\$ 726 in DOT facilities (Steffen et al. 2010).

The costs estimated by Steffen et al (2010) were converted to 2008 Brazilian reais (US\$ [rate US\$1 = R\$ 1.80]), then adjusted for inflation for the period (between December 2008 and December 2021, correction factor = 2.11) and, finally, converted to 2021 US dollars (US\$ [rate US\$1 = R\$5.39]) (Supplementary table S4) (STEFFEN, R. et al., 2010).

Costs for Diaskintest® and C-TST® were identified by Steffen et al (2020), converted to 2020 Brazilian reais (US\$ [rate US\$1 = R\$ 4.50]), adjusted for inflation (between December 2020 and December 2021, correction factor = 1.10) and then converted to 2021 US dollars using the annual average rate (US\$ [rate US\$1 = R\$5.39]) (STEFFEN, R. E. et al., 2020).

The costs for isoniazid (300 mg/ pill); rifapentine (150 mg/ pill); QFT-Plus® (kit); and TST were identified from personal communication with National Tuberculosis Program (NTP) in 2021.

Supplementary table S4 – Correction for inflation and conversion of cost parameters estimated by Steffen et al., 2010.

Cost parameters	Cost in US\$ (2008)	Cost in R\$ (2008)¹	Cost in R\$ (2021)²	Cost in US\$ (2021)³
TBD treatment with DOT ⁴	1062.00	1911.60	4044.12	749.54

Abbreviations: DOT - directly observed therapy; IPCA - *Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo*; TBD - tuberculosis disease; R\$ - Brazilian reais; US\$ - US dollars.

(1) US\$ 1 = R\$ 1.80 (2008).

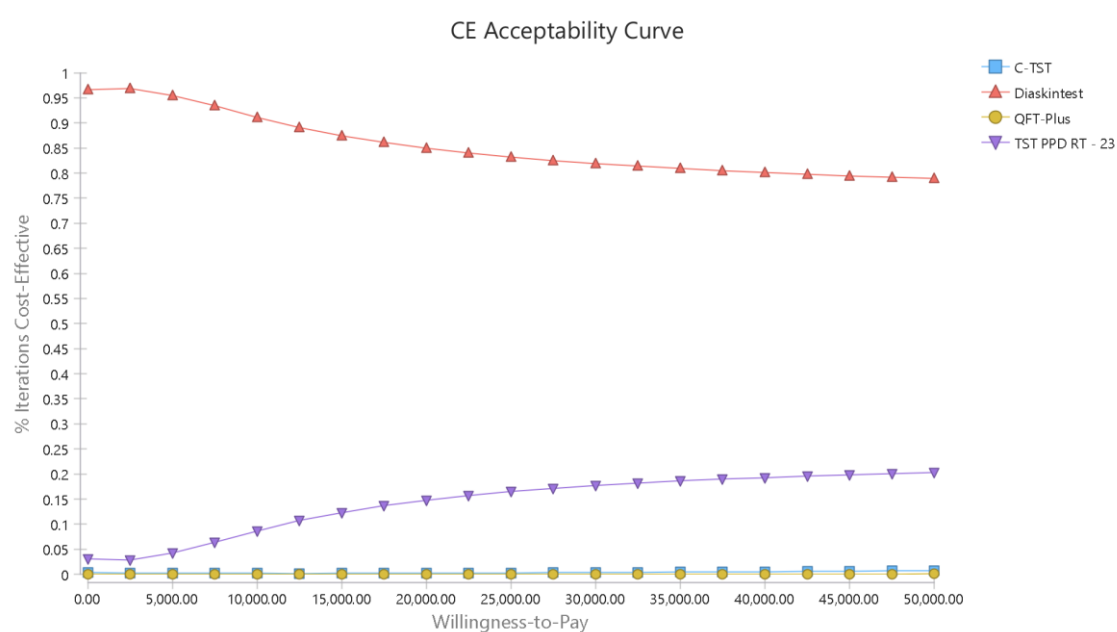
(2) The period considered for correction for inflation was between December 2008 (IPCA = 2892.86) and December 2021 (IPCA = 6120.04). The correction factor used was 2.11.

(3) US\$ 1 = R\$ 5.39 (2021).

(4) Costs per completed treatment was US\$ 336 for patients and US\$ 726 in DOT facilities (Steffen et al. 2010).

5. Supplementary results

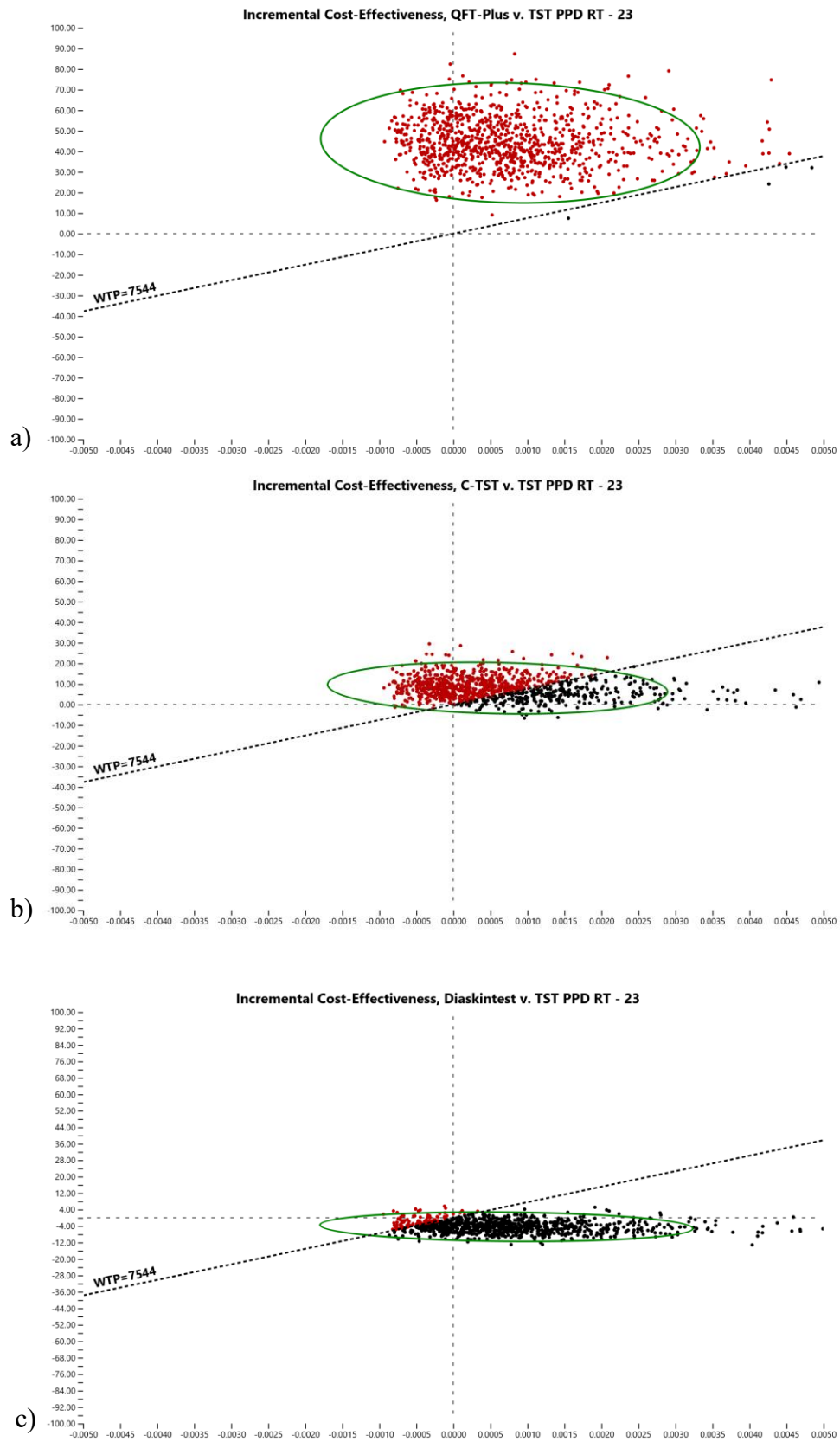
Supplementary figure S1 - Cost-effectiveness acceptability curves (CEACs) of the different diagnostic strategies for tuberculosis infection for TBI treatment regime with weekly doses of rifapentine (900 mg) and isoniazid (900 mg).



Cost effectiveness acceptability curves using the net-monetary benefit approach (100,000 Monte Carlo iterations) represent the probability (y-axis) that each strategy is more cost effective compared at the range of willingness to pay thresholds (US\$ per avoided tuberculosis case) on the x-axis. The curve is generated by repeating the procedure for various thresholds, with the threshold on x-axis and the probability to be cost effective on y-axis. Acceptability curves are presented here considering direct costs only.

Abbreviations: QFT-Plus® - QuantiFERON TB Gold Plus; TBI – tuberculosis infection; TST - tuberculin skin test, US\$ US dollars.

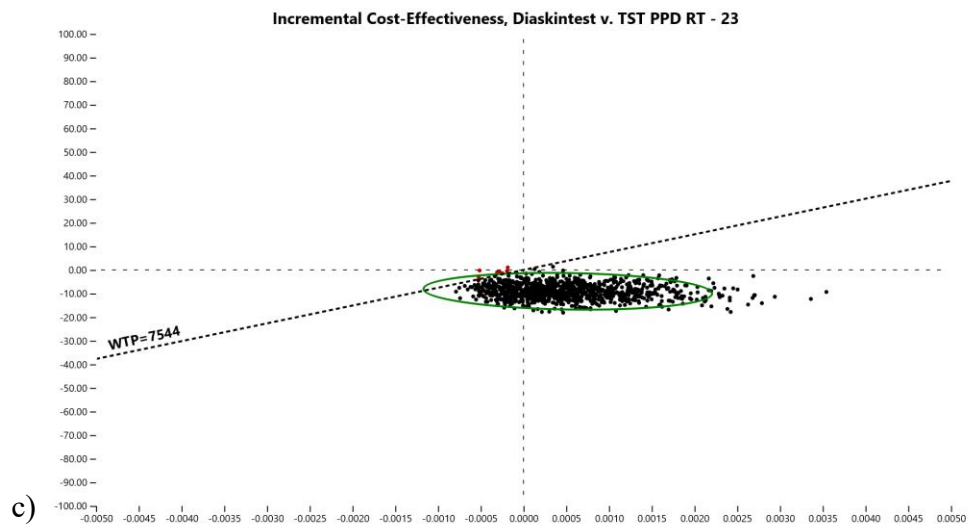
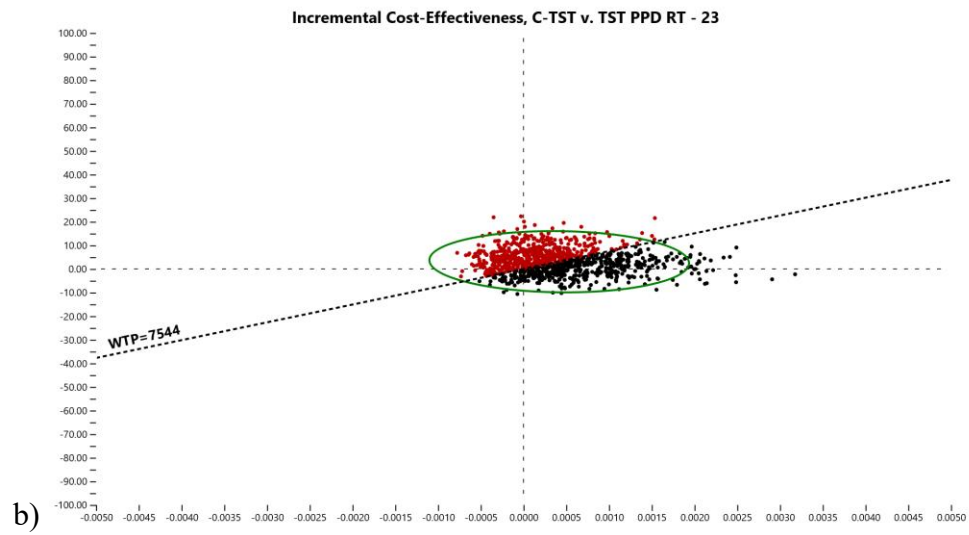
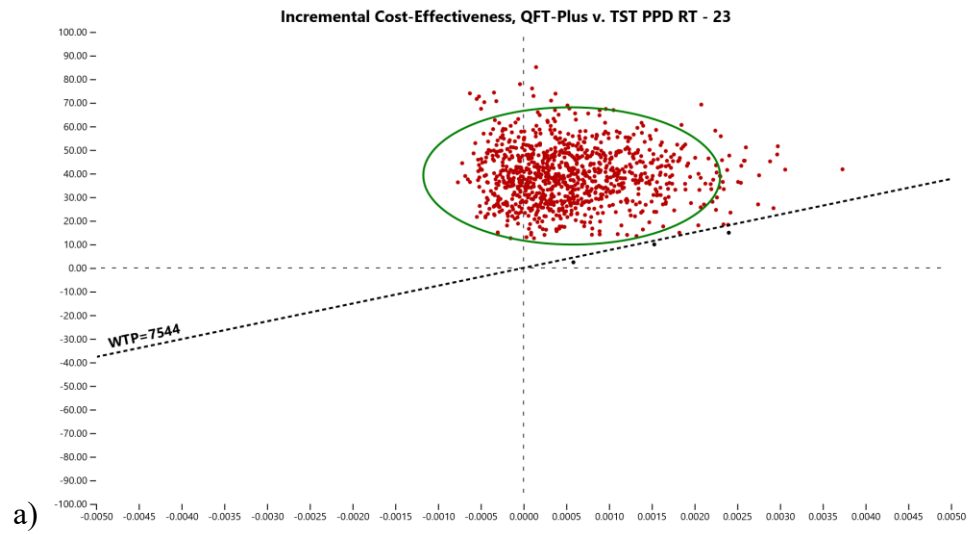
Supplementary figure S2 - (a–c) Incremental cost effectiveness scatter plot of (a) QFT-Plus® vs. TST; (b) C-TST® vs. TST; (c) Diaskintest® vs. TST. Costs in 2021 US\$ and effectiveness in avoided tuberculosis cases for isoniazid treatment regimen (300 mg) for **six months**.



The graphs show the scatter plot of the resulting incremental cost-effectiveness ratio of 100,000 Monte Carlo simulations for the different strategies compared with TST. The diagonal line represents the willingness to pay threshold of US \$7,544. Values on the right lower quadrant are cost saving (less costly and more effective). The X-axis is scaled from -0.005 to 0.005 avoided tuberculosis cases and Y-axis from -100 to 100 US\$.

Abbreviations: PPD - purified protein derivative; QFT-Plus - QuantiFERON-TB Gold Plus®; TST - tuberculin skin test.

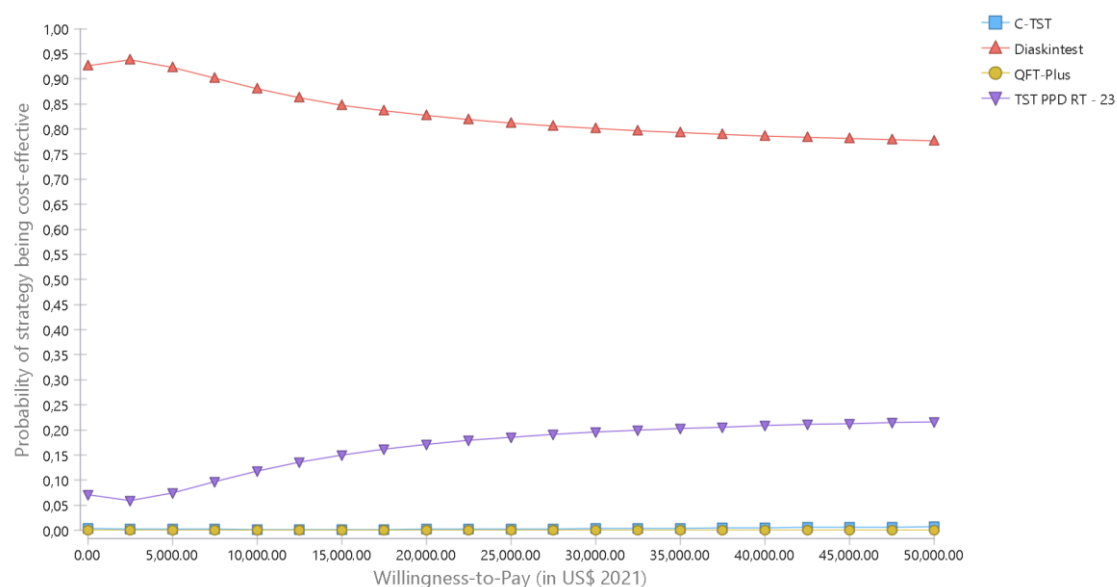
Supplementary figure S3 – (a–c) Incremental cost effectiveness scatter plot of (a) QFT-Plus® vs. TST; (b) C-TST® vs. TST; (c) Diaskintest® vs TST. Costs in 2021 US\$ and effectiveness in avoided tuberculosis cases for TBI treatment regime with isoniazid (300 mg) for **nine months**.



The graphs show the scatter plot of the resulting incremental cost-effectiveness ratio of 100,000 Monte Carlo simulations for the different strategies compared with TST. The diagonal line represents the willingness to pay threshold of US \$7,544. Values on the right lower quadrant are cost saving (less costly and more effective). The X-axis is scaled from -0.005 to 0.005 avoided tuberculosis cases and Y-axis from -100 to 100 US\$.

Abbreviations: PPD - purified protein derivative; QFT-Plus - QuantiFERON-TB Gold Plus®; TST - tuberculin skin test.

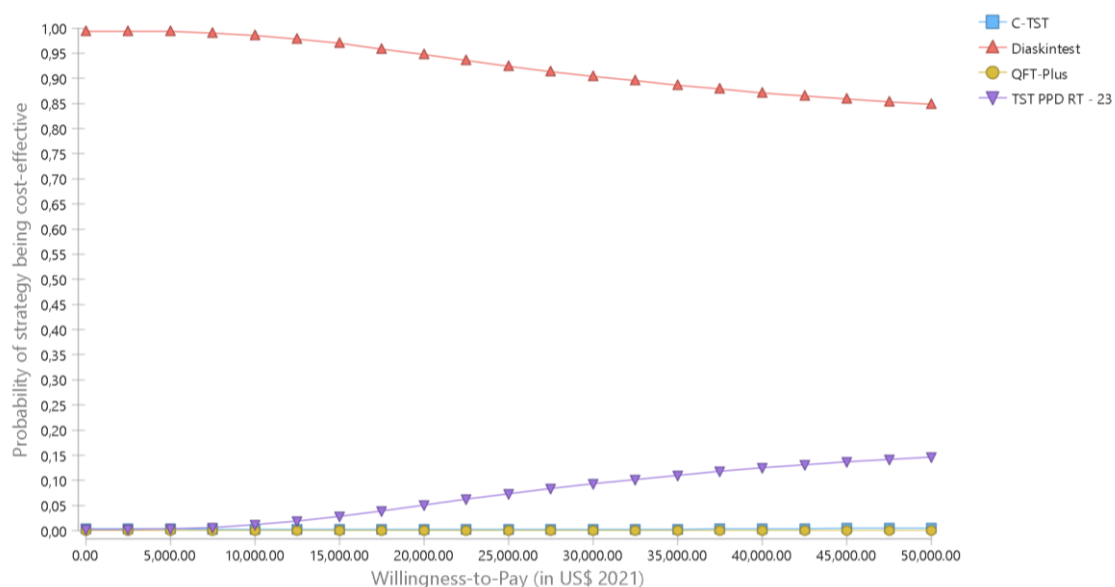
Supplementary figure S4 - Cost-effectiveness acceptability curves (CEACs) of the different diagnostic strategies for tuberculosis infection with isoniazid treatment regimen (300 mg) for **six months**.



Cost-effectiveness acceptability curves using the net-monetary benefit approach (100,000 Monte Carlo iterations) represent the probability (y-axis) that each strategy is more cost effective compared at the range of willingness to pay thresholds (US\$ per avoided tuberculosis case) on the x-axis. The curve is generated by repeating the procedure for various thresholds, with the threshold on x-axis and the probability to be cost effective on y-axis. Acceptability curves are presented here considering direct costs only.

Abbreviations: QFT - Plus - QuantiFERON TB Gold Plus®; PPD - purified protein derivative; TST - tuberculin skin test; US\$ US dollars.

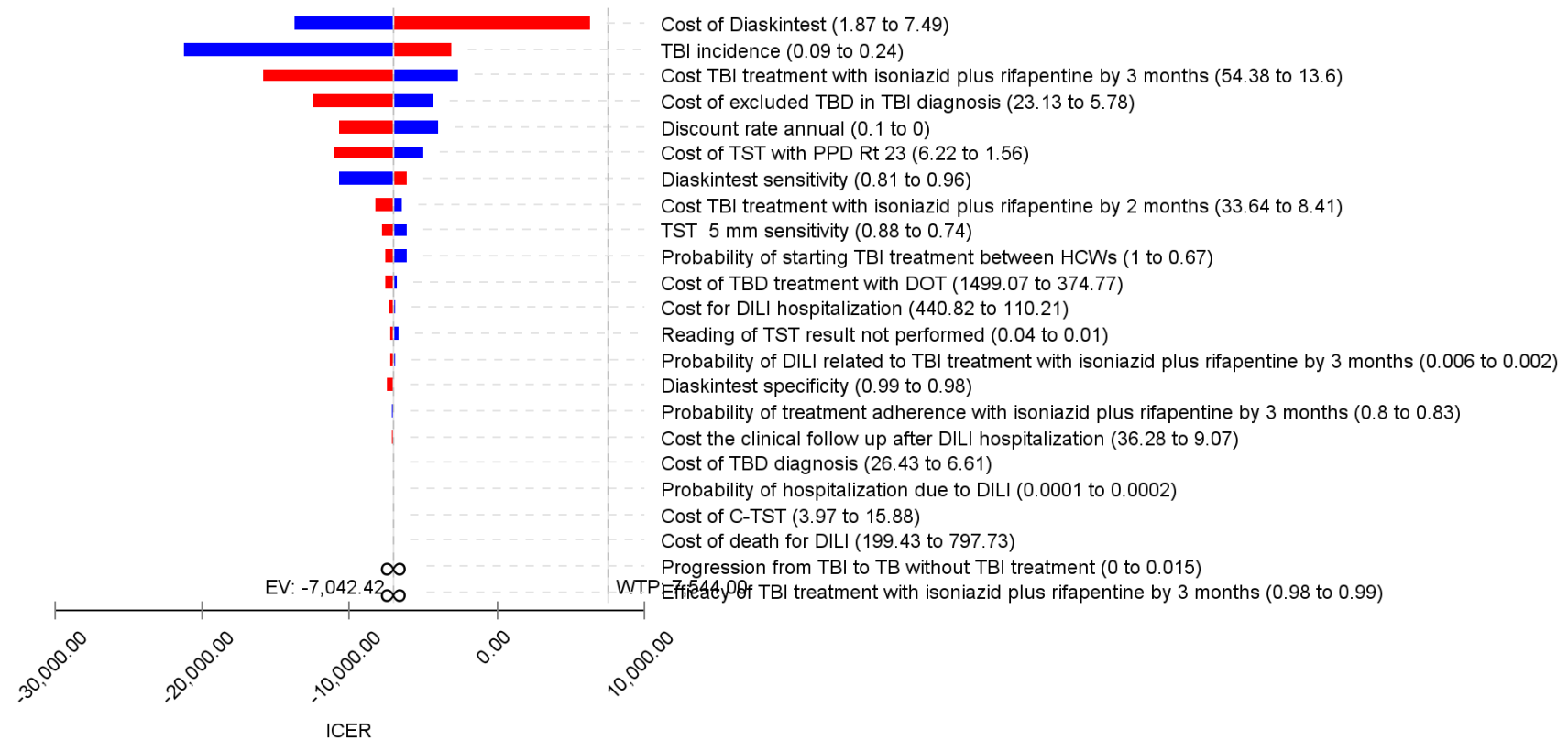
Supplementary figure S5 - Cost-effectiveness acceptability curves (CEACs) of the different diagnostic strategies for tuberculosis infection with isoniazid treatment regimen (300 mg) for **nine months**.



Cost effectiveness acceptability curves using the net-monetary benefit approach (100,000 Monte Carlo iterations) represent the probability (y-axis) that each strategy is more cost effective compared at the range of willingness to pay thresholds (US\$ per avoided tuberculosis case) on the x-axis. The curve is generated by repeating the procedure for various thresholds, with the threshold on x-axis and the probability to be cost effective on y-axis. Acceptability curves are presented here considering direct costs only.

Abbreviations: QFT-Plus - QuantiFERON TB Gold Plus®; PPD - purified protein derivative; TST - tuberculin skin test; US\$ US dollars.

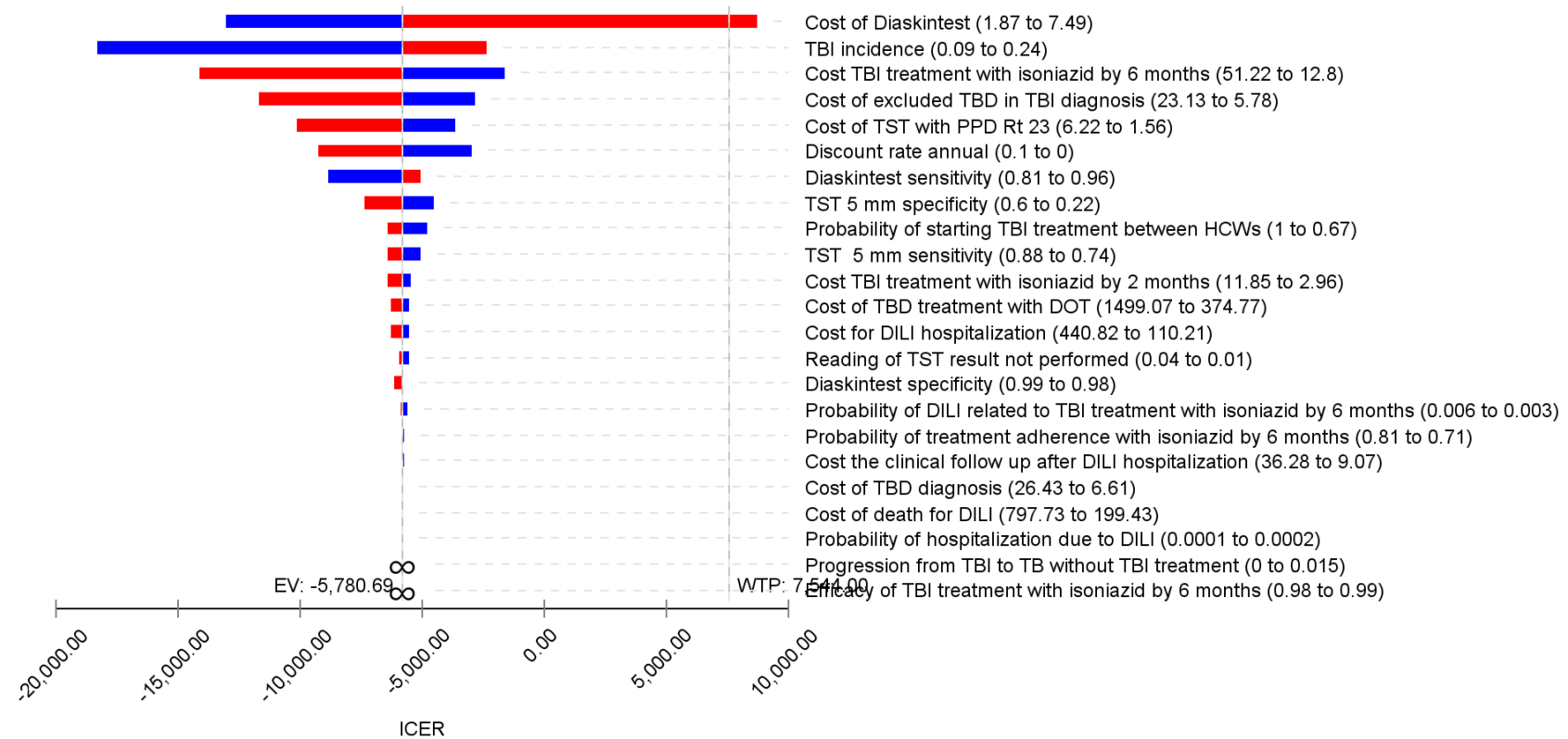
Supplementary figure S6 - Tornado diagram for one-way sensitivity analysis of incremental cost-effectiveness ratio using US\$ per avoided tuberculosis case for TBI treatment regime with weekly doses of rifapentine (900 mg) and isoniazid (900 mg).



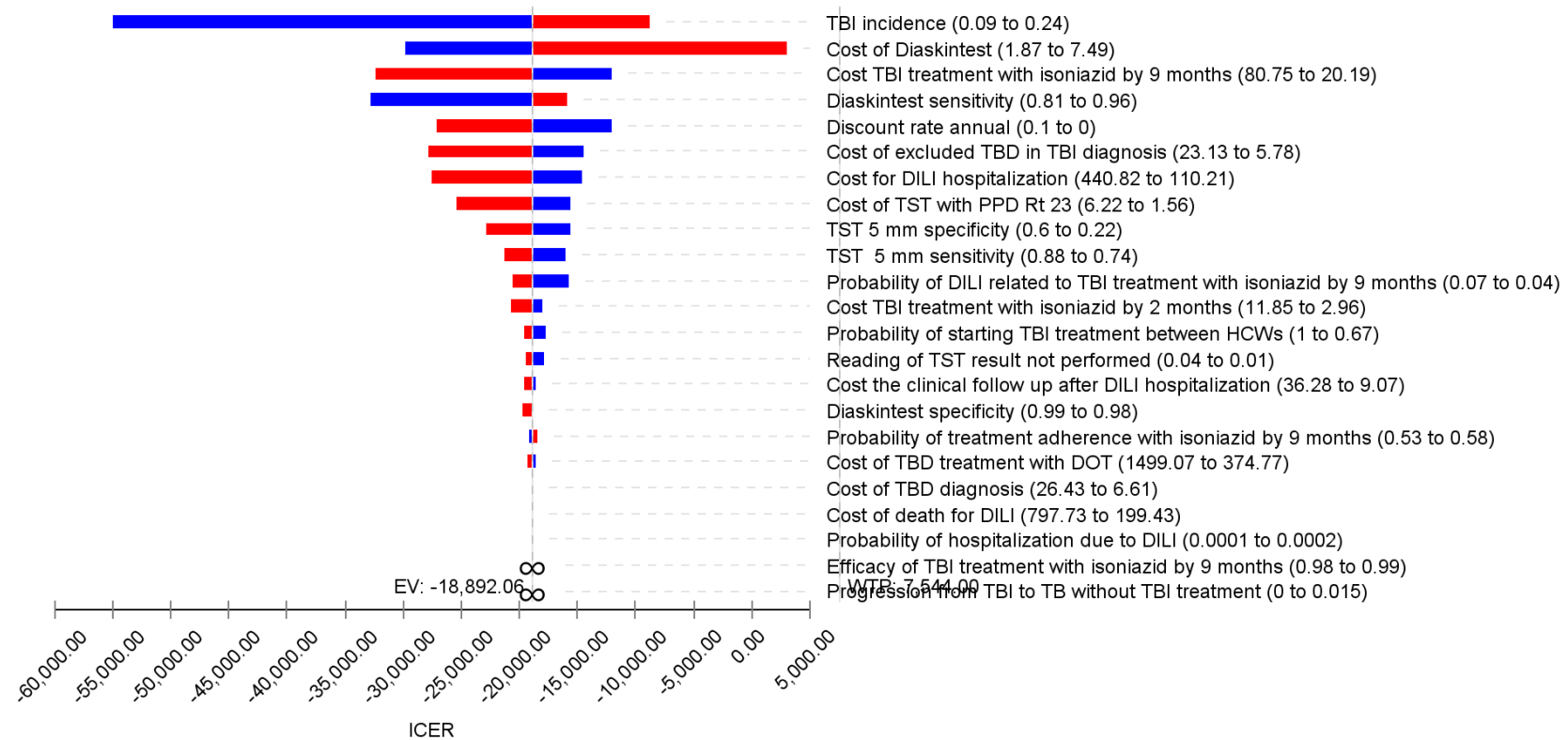
Horizontal bars show the variation in incremental cost-effectiveness ratio (ICER; in US\$ per avoided tuberculosis cases) with variation in the value of the parameter.

Abbreviations: HCW – healthcare worker; ICER - Incremental cost-effectiveness ratio; PPD - purified protein derivative; TST - tuberculin skin test; TBD – tuberculosis disease; TBI - tuberculosis infection.

Supplementary figure S7 - Tornado diagram for one-way sensitivity analysis of incremental cost-effectiveness ratio using US\$ per avoided tuberculosis case for TBI treatment regime with isoniazid (300 mg) for **six months**.



Supplementary figure S8 - Tornado diagram for one-way sensitivity analysis of incremental cost-effectiveness ratio using US\$ per avoided tuberculosis case for TBI treatment regime with isoniazid (300 mg) for **nine months**.



Supplementary table S5 - Summary of univariate sensitivity analyses (TST versus Diaskintest®) for TBI treatment with 6H and 9H.

Regimen treatment	Variable description	Variable low	Base	Variable high	Impact	Low	High
6H	Cost of Diaskintest®	1.87	3.74	7.49	Increase	-13022.44	8741.54
	TBI incidence in HCWs	0.09	0.17	0.24	Increase	-18313.91	-2338.91
	Cost TBI treatment with 6H	12.8	25.61	51.22	Decrease	-14123.10	-1607.86
	Cost of excluded TBD in TBI diagnosis	5.78	11.57	23.13	Decrease	-11708.90	-2811.46
	Cost of TST	1.56	3.11	6.22	Decrease	-10142.76	-3606.67
	Discount rate annual	0	0.05	0.1	Decrease	-9229.23	-2968.05
	Diaskintest® sensitivity (≥5 mm)	0.81	0.91	0.96	Increase	-8822.48	-5038.36
	TST specificity (≥5 mm)	0.22	0.4	0.6	Decrease	-7353.36	-4545.93
9H	TBI incidence in HCWs	0.09	0.17	0.24	Increase	-55003.27	-8729.02
	Cost of Diaskintest®	1.87	3.74	7.49	Increase	-29816.71	3015.68
	Cost TBI treatment with 9H	20.19	40.38	80.75	Decrease	-32455.14	-12108.83
	Diaskintest® sensitivity (≥5 mm)	0.81	0.91	0.96	Increase	-32801.27	-15896.42
	Discount rate annual	0	0.05	0.1	Decrease	-27116.82	-12076.78
	Cost of excluded TBD in TBI diagnosis	5.78	11.57	23.13	Decrease	-27835.15	-14412.77
	Cost for DILI hospitalization	110.21	220.41	440.82	Decrease	-27485.99	-14595.29
	Cost of TST	1.56	3.11	6.22	Decrease	-25472.52	-15612.40
	TST specificity (≥5 mm)	0.22	0.4	0.6	Decrease	-22851.01	-15562.50
	TST sensitivity (≥5 mm)	0.74	0.82	0.88	Decrease	-21345.01	-16041.97

Abbreviations: 6H - 6 months of isoniazid (300 mg / day); 9H - 9 months of isoniazid (300 mg / day); TBD - tuberculosis disease; TBI - tuberculosis infection; TST - tuberculin skin test.

References

- GIDWANI, R.; RUSSELL, L. B. Estimating Transition Probabilities from Published Evidence: A Tutorial for Decision Modelers. **Pharmacoeconomics**, v. 38, n. 11, p. 1153–1164, 2020.
- IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Inflação. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/explica/inflacao.php>>. Acesso em: 5 jan. 2022.
- LOUREIRO, R. B. et al. Cost-effectiveness of QuantiFERON-TB Gold In-Tube versus tuberculin skin test for diagnosis and treatment of Latent Tuberculosis Infection in primary health care workers in Brazil. **PLoS ONE**, v. 14, n. 11, p. e0225197, 2019.
- STEFFEN, R. et al. Patients' costs and cost-effectiveness of tuberculosis treatment in dots and non-dots facilities in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS ONE**, v. 5, n. 11, 2010.
- STEFFEN, R. E. et al. Cost-effectiveness of newer technologies for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in Brazilian people living with HIV. **Scientific Reports**, 2020.
- TURNER, H. C. et al. Adjusting for Inflation and Currency Changes Within Health Economic Studies. **Value in Health**, v. 22, n. 9, p. 1026–1032, 2019.

CAPÍTULO 7

Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo. Todos nós sabemos alguma coisa. Todos nós ignoramos alguma coisa. Por isso aprendemos sempre.

Paulo Freire

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho desenvolvido ao longo dessa tese teve como objetivo principal identificar estratégias que viabilizem o uso mais eficiente dos recursos disponíveis para a realização de triagem dos profissionais de saúde para a ILTB.

A pandemia de covid-19 desafiou e, em muitos casos, ultrapassou a capacidade dos serviços de saúde em todo o mundo (WHO, 2021a). À medida que a pandemia se desenrolava, muitos profissionais de saúde viajaram para novos locais de trabalho para prestar assistência em unidades de saúde sobrecarregadas e ainda houve aqueles que se voluntariaram para áreas clínicas cujas habilidades técnicas e treinamentos eram insuficientes (WHO, 2021d). Os países de baixa e média renda apresentaram altas taxas de covid-19 entre os profissionais de saúde devido em parte à falta de EPI, aumento da carga de trabalho, e por treinamentos e práticas de controle da infecção insuficientes (GHOLAMI et al., 2021; WHO, 2021d). Isso aumenta o alerta para o risco relacionado à TB nessa população, especialmente em países de alta incidência da doença devido ao maior risco de exposição e aos diferentes níveis de implementação de práticas de controle da infecção (APRIANI et al., 2019).

Em conformidade com as recomendações da UN HLM de 2018 (UNITED NATIONS, 2018), o Brasil implementou estratégias para a ampliação do TPT com várias etapas: treinamento dos profissionais de saúde a partir de 2018; implementação de um sistema de vigilância informatizada para o TPT no mesmo ano (Sistema IL-TB); incorporação do teste QFT-Plus® para PVHIV, contatos de pessoas com TB ativa entre 2 a 10 anos e para candidatos a transplante em 2021; e a recomendação do esquema 3HP como primeira escolha para o TPT. Desde 2010, o TPT é recomendado para todos os contatos de pessoas com TB ativa com resultado reagente para à PT e com radiografia de tórax normal.

Apesar disso, o número de notificações no sistema IL-TB está abaixo do esperado (BRASIL. MINISTÉRIOS DA SAÚDE., 2022). Estima-se que cada pessoa com TB ativa tenha em torno de quatro contatos sob risco para a infecção (MORRISON; PAI; HOPEWELL, 2008). Ao considerar a ocorrência de 70 mil casos novos de TB ativa por ano (BRASIL. MINISTÉRIOS DA SAÚDE., 2022), resultaria em 280 mil contatos sob risco para a infecção e se destes um quarto está infectado, teríamos em torno de 70 mil casos anuais de ILTB nessa população. Contudo, entre 2018 e 2021, há apenas 43.042 notificações de contatos com ILTB nesse sistema de informação (BRASIL. MINISTÉRIOS DA SAÚDE., 2022).

No contexto da saúde ocupacional, além da implementação de medidas de controle da transmissão do Mtb nos serviços de saúde (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a; WHO, 2021b), os profissionais da saúde, um dos principais grupos de risco para essa infecção (APRIANI et al., 2019; UDEN et al., 2017; WHO, 2021b; ZWERLING et al., 2012) e um grupo-alvo para o TPT no Plano Brasileiro de Eliminação da TB (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a), também devem realizar triagem periódica para detecção e tratamento da ILTB (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a) por essa ser uma das ações-chave para eliminar a TB enquanto problema de saúde pública, pois aqueles que apresentam conversão recente à PT ou ao IGRA têm elevada chance de progressão para a doença (WHO, 2021b).

Ao garantir que todos os profissionais de saúde sob maior risco de desenvolver a TB sejam sistematicamente identificados e tenham acesso integral ao TPT, será possível reduzir o risco de evolução para TB ativa e, conseqüentemente, o de transmissão e os custos relacionados à doença.

Enquanto aguardamos por preditores eficazes e acessíveis de progressão para TB ativa, identificar a população de profissionais de saúde que mais se beneficiaria com a realização dos testes para a ILTB, ou seja, aqueles sem evidências anteriores da infecção, poderia permitir um uso mais eficiente dos recursos disponíveis.

No primeiro artigo, apresentamos um modelo preditivo construído a partir de uma árvore de classificação que permitiu identificar subgrupos com maior probabilidade de terem ambos os testes negativos, como aqueles com menos tempo de trabalho ou aqueles com morbidades que não trabalham nos serviços especializados no atendimento à pessoas com TB. Apesar do baixo poder preditivo e da validação cruzada ter sido feito a partir do mesmo

conjunto de dados via reamostragem por *bootstrap*, a inclusão de novas informações relacionadas ao risco de ILTB pode contribuir para a construção de um modelo com maior poder preditivo utilizando a mesma técnica de aprendizagem de máquina (SOUZA et al., 2021).

A análise de custo-efetividade apresentada no segundo artigo, comparando diferentes estratégias de triagem para a ILTB com a PT entre profissionais de saúde, identificou que a estratégia com o Diaskintest®, um dos testes de sensibilidade cutânea com base em antígenos específicos de Mtb, que combinam as vantagens operacionais da PT com a especificidade dos IGRAs, foi a mais custo-efetiva em diferentes cenários e que a estratégia com o QFT-Plus® foi a de maior custo com eficácia ligeiramente superior, independentemente do regime de tratamento avaliado.

A incorporação dessa nova tecnologia em saúde ao SUS, além da análise de custo-efetividade, deverá ser submetida a questões regulatórias pela ANVISA e de incorporação pela Conitec.

Além disso, pesquisas operacionais são necessárias para aplicar a abordagem da cascata de cuidados nessa população em vista de identificar e quantificar as lacunas na prestação de cuidados e direcionar, conseqüentemente, a atenção para as áreas em que a qualidade pode ser melhorada (FOX et al., 2021).

Abordagens direcionadas ao sistema de saúde podem contribuir para identificar as mudanças estruturais necessárias para a implementação programática e a ampliação dos serviços de triagem para a ILTB e de TPT, como aquelas relacionadas à prestação de serviços, recursos humanos em saúde, sistemas de informação em saúde, acesso ao TPT, financiamento e gestão (FOX et al., 2021).

A sensibilização, a partir de educação em saúde, e o envolvimento dos profissionais de saúde também são fundamentais para a expansão bem-sucedida das estratégias de triagem para a ILTB e do TPT. O empoderamento dos representantes e dos conselhos de classe contribuirá com os programas ao aumentar, por exemplo, a participação dos profissionais de saúde.

REFERÊNCIAS

- AGGERBECK, H. et al. Randomised Clinical Trial Investigating the Specificity of a Novel Skin Test (C-Tb) for Diagnosis of *M. tuberculosis* Infection. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, p. 1–7, 2013.
- AI, J.-W. et al. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. **Emerging Microbes and Infections**, v. 5, n. November 2015, p. 1–8, 2016.
- ALBERT, H. et al. Development, roll-out and impact of Xpert MTB/RIF for tuberculosis: what lessons have we learnt and how can we do better? **European Respiratory Journal**, v. 48, n. 2, p. 516–525, 2016.
- ALSDURF, H. et al. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 16, n. 11, p. 1269–1278, 2016.
- ALZEER, A. et al. Tuberculosis is the commonest cause of pneumonia requiring hospitalization during Hajj (Pilgrimage to Makkah). **Journal of Infection**, v. 36, n. 3, p. 303–306, 1998.
- ANGALA, S. K. et al. The cell envelope glycoconjugates of *Mycobacterium tuberculosis*. **Crit Rev Biochem Mol Biol**, v. 49, n. 5, p. 361–399, 2014.
- APRIANI, L. et al. Latent tuberculosis infection in health care workers in low and middle-income countries: an updated systematic review. **European Respiratory Journal**, p. 1801789, 2019.
- ASHMAN, N. et al. Guidelines for the prevention and management of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. **Thorax**, v. 65, p. 559–570, 2010.
- AULD, A. F. et al. Xpert MTB/RIF - Why the lack of morbidity and mortality impact in intervention trials? **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 2016.
- AYODELE, T. O. Types of Machine Learning Algorithms. **Intech** United Kingdom, 2010. Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.1039/C7RA00172J%0Ahttps://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.12.014>>
- BADARO, R. et al. The single recombinant *M. tuberculosis* protein DPPD provides enhanced performance of skin testing among HIV-infected tuberculosis patients. **AMB Express**, v. 10, n. 1, 2020.
- BANCO CENTRAL DO BRASIL. **Cotações e boletins**. Disponível em:
<<https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacoes>>.
- BARBERIS, I. et al. The history of tuberculosis: From the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. **Journal of Preventive Medicine and Hygiene**, 2017.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5432783/pdf/2421-4248-58-E9.pdf>>. Acesso em: 2 abr. 2019

BARNES, P.; DAVIES, P. D. O.; GORDON, S. B. **Clinical Tuberculosis**. 4th. ed. Great Britain: Hodder Arnold, 2008.

BARRY, C. E. et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the goals of prophylaxis. **Nat Rev Microbiol**, v. 7, n. 12, p. 845–855, 2009.

BHALLA, M. et al. Performance of light-emitting diode fluorescence microscope for diagnosis of tuberculosis. **International Journal of Mycobacteriology**, v. 2, n. 3, p. 174–178, 2013.

BIGGS, A. D. Primary complex of pumonary tuberculosis. **AMA Am J Dis Child**, v. 80, n. 4, p. 566–577, 1950.

BOEHME, C. C. et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: A multicentre implementation study. **The Lancet**, v. 377, n. 9776, p. 1495–1505, 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012**. Brasília-DFMinistério da Saúde, , 2012. Disponível em: <<https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **RESOLUÇÃO Nº 510, DE 07 DE ABRIL DE 2016**Brasília-DFMinistério da Saúde, , 2016. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>>

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. **Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência. Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia**, 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Disponível em: <<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+Title#0>>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis no Brasil. **Ministério da Saúde**, 2022a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/publicados/consultar>>. Acesso em: 1 jul. 2022b.

BRASIL. MINISTÉRIOS DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico de Tuberculose, 2022. **Ministério da saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das doenças transmissíveis. Coordenação Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas.**, 2022.

BRASIL. DATASUS. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2010/d0202.def>>. Acesso em: 4 fev. 2014.

BRENNAN, P. J. Structure, function, and biogenesis of the cell wall of Mycobacterium tuberculosis. **Tuberculosis**, v. 83, p. 91–97, 2003.

- BRODIE, D. et al. Use of an Interferon- γ Release Assay To Diagnose Latent Tuberculosis Infection in Foreign-Born Patients. **Chest**, v. 133, n. 4, p. 869–874, abr. 2008.
- BROOKES, R. H. et al. CD8⁺ T cell-mediated suppression of intracellular Mycobacterium tuberculosis growth in activated human macrophages. **European Journal of Immunology**, v. 33, n. 12, p. 3293–3302, 2003.
- CADENA, A. M.; FLYNN, J. L.; FORTUNE, M. The Importance of First Impressions : Early Events in Mycobacterium. **mBio**, v. 7, n. 2, p. 1–9, 2016.
- CAMPBELL, J. R.; WINTERS, N.; MENZIES, D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 368, p. m549, mar. 2020.
- CANADIAN TUBERCULOSIS STANDARDS. Prevention and Control of Tuberculosis Transmission in Health Care and Other Settings Centre for Communicable Diseases and Infection Control, 2014. Disponível em:
<<http://abt.ucpress.edu/cgi/doi/10.1525/abt.2014.76.6.6>>
- CANNETTI, G. Histobacteriology and its bearing on the therapy of pulmonary tuberculosis. New York: Springer Publishing Co., 1955.
- CARDONA, P. J. Reactivation or reinfection in adult tuberculosis: Is that the question? **International Journal of Mycobacteriology**, v. 5, n. 4, p. 400–407, 2016.
- CHANG, K. C.; LEUNG, C. C. Systematic review of interferon-gamma release assays in tuberculosis: focus on likelihood ratios. **Thorax**, v. 65, n. 3, p. 271–276, mar. 2010.
- CHIACCHIO, T. et al. Polyfunctional T-cells and effector memory phenotype are associated with active TB in HIV-infected patients. **Journal of Infection**, v. 69, n. 6, p. 533–545, 2014.
- COELHO, F.; MARQUES, E. Etiologia. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 5, n. 2, p. 24–26, 2005.
- COELI, C. M.; CARVALH, M. S.; DE LIMA, L. D. The importance of the research question in the analysis of epidemiological data. **Cadernos de Saude Publica**, v. 37, n. 5, p. 1DUMM, 2021.
- COLE, S. T. et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. **Nature**, v. 393, p. 537–44, 1998.
- COMSTOCK, G. W. Epidemiology of tuberculosis. **Am Rev Respir Dis**, v. 125, p. 8–15, 1982.
- CORBETT, E. L. et al. Provider-initiated symptom screening for tuberculosis in Zimbabwe: Diagnostic value and the effect of HIV status. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 88, n. 1, p. 13–21, 2010.
- CORREA, D. et al. Computerized diagnosis of melanocytic lesions based on the abcd method. **Proceedings of the 41st Lat Am Comput Conf CLEI**, v. 19, n. 2, p. 1–22, 2015.
- DANIEL, T. M. Hermann Brehmer and the origins of tuberculosis sanatoria. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 15, n. 2, p. 161–2, i, 2011.
- DANIEL THOMAS M. The history of tuberculosis. **Respir Med**, v. 100, n. 11, p. 1862–70,

2006.

DARBOE, F. et al. Diagnostic performance of an optimized transcriptomic signature of risk of tuberculosis in cryopreserved peripheral blood mononuclear cells. **Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)**, v. 108, p. 124–126, 1 jan. 2018.

DARBOE, F. et al. Detection of tuberculosis recurrence, diagnosis and treatment response by a blood transcriptomic risk signature in HIV-infected persons on antiretroviral therapy. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, n. JUN, p. 1–16, 2019.

DAY, C. L. et al. Functional capacity of Mycobacterium tuberculosis-specific T cell responses in humans is associated with mycobacterial load. **J Immunol**, v. 187, n. 5, p. 2222–2232, 2011.

DE PERIO, M. A. et al. Cost-effectiveness of interferon gamma release assays vs tuberculin skin tests in health care workers. **Archives of Internal Medicine**, 2009.

DEL CAMPO, M. T. et al. Cost-Effectiveness of Different Screening Strategies (Single or Dual) for the Diagnosis of Tuberculosis Infection in Healthcare Workers. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 33, n. 12, p. 1226–1234, dez. 2012.

DENG, Y. et al. Comparison of LAMP, GeneXpert, Mycobacterial Culture, Smear Microscopy, TSPOT.TB, TBAg/PHA Ratio for Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. **Current Medical Science**, v. 41, n. 5, p. 1023–1028, 2021.

DENKINGER, C. M.; DHEDA, K.; PAI, M. Guidelines on interferon- γ release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? **European Society of Clinical Infectious Diseases**, v. 17, p. 806–814, 2011.

DETJEN, A. K. et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Respiratory medicine**, v. 3, n. 6, p. 451–461, jun. 2015.

DI TANNA, G. L. et al. Effect of Xpert MTB/RIF on clinical outcomes in routine care settings: individual patient data meta-analysis. **The Lancet. Global health**, v. 7, n. 2, p. e191–e199, fev. 2019.

DIEL, R.; LAMPENIUS, N.; NIENHAUS, A. Cost Effectiveness of Preventive Treatment for Tuberculosis in Special High-Risk Populations. **PharmacoEconomics**, v. 33, n. 8, p. 783–809, ago. 2015.

DIEL, R.; LODDENKEMPER, R.; NIENHAUS, A. Predictive value of interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. **Chest**, v. 142, n. 1, p. 63–75, jul. 2012.

DRAIN, P. K. et al. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 31, n. 4, p. e00021-18, 2018.

DRUMMOND, M. F. et al. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Fourth ed. New York: Oxford University Press, 2015.

DUNN, J. J.; STARKE, J. R.; REVELL, P. A. Laboratory Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection and Disease in Children. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 54, n. 6, p. 1434–1441, 2016.

- DUTTA, N. K.; KARAKOUSIS, P. C. Latent Tuberculosis Infection: Myths, Models, and Molecular Mechanisms. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 78, n. 3, p. 343–371, 2014.
- DYE, C. et al. Prospects for Tuberculosis Elimination. **Annual Review of Public Health**, v. 34, n. 1, p. 271–286, 18 mar. 2013.
- EICHLER, H. G. et al. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: How are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? **Value in Health**, v. 7, n. 5, p. 518–528, 2004.
- ERALP, M. N. et al. Screening of healthcare workers for tuberculosis: Development and validation of a new health economic model to inform practice. **BMJ Open**, v. 2, n. 2, p. 1–8, 2012.
- ESMAIL, H. et al. The ongoing challenge of latent tuberculosis. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 369, n. 1645, 2014.
- FILHO, G. B. **Bogliolo patologia**. 3 ed ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- FLYNN, J. L.; CHAN, J. Tuberculosis : Latency and Reactivation. **Infection and Immunity**, v. 69, n. 7, p. 4195–4201, 2001.
- FOCACCIA, R.; VERONESI, R. Veronesi-Focaccia tratado de infectologia. 4 ed ed. São Paulo: Atheneu, 2010.
- FORRELLAD, M. A. et al. Virulence factors of the Mycobacterium tuberculosis complex. **Virulence**, v. 4, n. 1, p. 3–66, 2013.
- FOX, G. J. et al. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **Eur Respir J** 2013, v. 41, n. 1, p. 140–156, 2013.
- FOX, G. J. et al. Implementing tuberculosis preventive treatment in high-prevalence settings. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 113, p. S13–S15, 1 dez. 2021.
- FRIEDEN, T. R. et al. Tuberculosis. v. 362, p. 887–899, 2003.
- FRITH, J. History of Tuberculosis. Part 1 – Phthisis, consumption and the White Plague. **Journal of Military and Veterans' Health**, v. 22, n. 2, p. 29–35, 2014.
- FUADY, A.; HOUWELING, T. A. J.; RICHARDUS, J. H. Perspective piece COVID-19 and tuberculosis-related catastrophic costs. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** American Society of Tropical Medicine and Hygiene, , 1 fev. 2021.
- FURIN, J.; COX, H.; PAI, M. Tuberculosis. **The Lancet**, v. 393, n. 10181, p. 1642–1656, 2019.
- GHOLAMI, M. et al. COVID-19 and healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 104, p. 335–346, 2021.
- GIDWANI, R.; RUSSELL, L. B. Estimating Transition Probabilities from Published Evidence: A Tutorial for Decision Modelers. **Pharmacoeconomics**, v. 38, n. 11, p. 1153–1164, 2020.
- GILL, C. M. et al. New developments in tuberculosis diagnosis and treatment. **Breathe**, v. 18, n. 1, p. 1–15, 2022.

- GILLERON, M. et al. Acylation State of the Phosphatidylinositol Mannosides from *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette Guérin and Ability to Induce Granuloma and Recruit Natural Killer T Cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 37, p. 34896–34904, 2001.
- GONZÁLEZ SALDAÑA, N. et al. Pulmonary Tuberculosis: Symptoms, diagnosis and treatment. 19-year experience in a third level pediatric hospital. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, 2014.
- GRZYBOWSKI S; BARNETT GD; STYBLO K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. **Bull Int Union Tuberc**, v. 50, p. 90–106, 1975.
- GUENIN-MACÉ, L.; SIMÉONE, R.; DEMANGEL, C. Lipids of pathogenic mycobacteria: Contributions to virulence and host immune suppression. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 56, n. 6–7, p. 255–268, 2009.
- HARRIES, A.; KUMAR, A. Challenges and Progress with Diagnosing Pulmonary Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries. **Diagnostics**, v. 8, n. 4, p. 78, 2018.
- HERZOG, BASEL, H. History of Tuberculosis. **Respiration**, v. 65, n. 1, p. 5–15, 2003.
- HONG KONG TUBERCULOSIS TREATMENT SERVICES/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL. Adverse reactions to short-course regimens containing streptomycin, isoniazid, pyrazinamide and rifampicin in Hong Kong Tubercle, 1976.
- HORNG, S. et al. Creating an automated trigger for sepsis clinical decision support at emergency department triage using machine learning. **PloS one**, v. 12, n. 4, p. e0174708., 2017.
- HOUBEN, R. M. G. J.; DODD, P. J. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. **PLoS Medicine**, v. 13, n. 10, 2016.
- HPA. Health Protection Agency position statement on the use of Interferon Gamma Release Assay (IGRA) tests for Tuberculosis (TB). **HPA Tuberculosis Programme Board**, 2012.
- HUNTER, R. et al. Pathogenesis and Animal Models of Post-Primary (Bronchogenic) Tuberculosis, A Review. **Pathogens**, v. 7, n. 1, p. 19, 2018.
- HUNTER, R. L. et al. Pathogenesis of post primary tuberculosis: immunity and hypersensitivity in the development of cavities. **Annals of clinical and laboratory science**, v. 44, n. 4, p. 365–87, 2014.
- HUNTER, R. L. The pathogenesis of tuberculosis: The early infiltrate of post-primary (adult pulmonary) tuberculosis: A distinct disease entity. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. SEP, p. 1–9, 2018.
- HUSEREAU, D. et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. **Value in Health**, v. 25, n. 1, p. 10–31, 2022.
- IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Tábuas Completas de Mortalidade**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>>. Acesso em: 5 out. 2021.

JASENOSKY, L. D. et al. T cells and adaptive immunity to Mycobacterium tuberculosis in humans. **Immunological Reviews**, v. 264, n. 1, p. 74–87, 2015.

JENSEN, P. A. et al. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. **MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control**, v. 54, n. 17, p. 1–141, 2005.

JEON, C. Y.; MURRAY, M. B. Diabetes Mellitus Increases the Risk of Active Tuberculosis: A Systematic Review of 13 Observational Studies. **PLoS Medicine** | www.plosmedicine.org **July**, v. 5, n. 7, p. 152–1091, 2008.

KAHWATI, L. C. et al. Primary Care Screening and Treatment for Latent Tuberculosis Infection in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. **JAMA**, v. 316, n. 9, p. 970–983, set. 2016.

KÄLLENIUS, G. et al. Lipoarabinomannan, and its related glycolipids, induce divergent and opposing immune responses to Mycobacterium tuberculosis depending on structural diversity and experimental variations. **Tuberculosis**, v. 96, p. 120–130, 2016.

KARAKOUSIS, P. C.; BISHAL, W. R.; DORMAN, S. E. Mycobacterium tuberculosis cell envelope lipids and the host immune response. **Cellular Microbiology**, v. 6, n. 2, p. 105–116, 2004.

KAUFMANN, S. How can immunology contribute to TB control. **Nature Reviews Immunology**, v. 1, n. October, p. 20–30, 2001.

KIM, S. C. et al. Performance of the BacT alert 3D system versus solid media for recovery and drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in a tertiary hospital in Korea. **Tuberculosis and Respiratory Diseases**, v. 79, n. 4, p. 282–288, 2016.

KISELEV, V. I. et al. Clinical trials of the new skin test Diaskintest for the diagnosis of tuberculosis. **Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh**, n. 2, p. 11–16, 2009.

KORF, J. et al. The Mycobacterium tuberculosis cell wall component mycolic acid elicits pathogen-associated host innate immune responses. **European Journal of Immunology**, v. 35, n. 3, p. 890–900, 2005.

KORF, J. E. et al. Macrophage reprogramming by mycolic acid promotes a tolerogenic response in experimental asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 174, n. 2, p. 152–160, 2006.

KOTSIANTIS, S. B. Supervised Machine Learning: A Review of Classification Techniques. **Emerging artificial intelligence applications in computer engineering**, v. 160, p. 249–268, 2007.

KOWADA, A.; TAKASAKI, J.; KOBAYASHI, N. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay for systematic tuberculosis screening of healthcare workers in low-incidence countries. **The Journal of hospital infection**, v. 89, n. 2, p. 99–108, fev. 2015.

KRUTIKOV, M. et al. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- γ release assays: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, p. 1–15, 2021.

LALVANI, A. et al. Rapid Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection by Enumeration of Antigen-specific T Cells. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 163, p. 824–828, 2001.

LALVANI, A.; PAREEK, M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection. **British Medical Bulletin**, v. 93, n. 1, p. 69–84, 2010a.

LALVANI, A.; PAREEK, M. Interferon gamma release assays: principles and practice. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 28, n. 4, p. 245–252, 2010b.

LAMB, G. S.; STARKE, J. R. Tuberculosis in infants and children. **Microbiol Spectrum**, v. 5, n. 2, 2017.

LANCIONI, C. et al. CD8⁺ T Cells Provide an Immunologic Signature of Tuberculosis in Young Children. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 185, n. 2, p. 2006–212, 2012.

LARANJEIRA, FERNANDA DE OLIVEIRA; PETRAMALE, C. A. A avaliação econômica em saúde na tomada de decisão: a experiência da CONITEC. **BIS, Bol. Inst. Saúde (Impr.)**, v. 14, n. 2, p. 165–70, 2012.

LAWN, S. D. et al. Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test. **Lancet Infect Dis**, v. 13, n. 4, p. 349–361, 2013.

LEE, J. et al. Mycobacterium tuberculosis induces an atypical cell death mode to escape from infected macrophages. **PLoS ONE**, v. 6, n. 3, p. 1–13, 2011.

LEE W. RILEY. Of mice, men, and elephants: Mycobacterium tuberculosis cell envelope lipids and pathogenes. **J Clin Invest**, v. 116, n. 6, p. 1475–8, 2006.

LOPEZ, L. M. et al. Theory-based interventions for contraception. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2016, n. 11, 2016.

LOUREIRO, R. B. et al. Cost-effectiveness of QuantiFERON-TB Gold In-Tube versus tuberculin skin test for diagnosis and treatment of Latent Tuberculosis Infection in primary health care workers in Brazil. **PLoS ONE**, 2019.

LUDERMIR, T. B. Inteligência Artificial e Aprendizado de Máquina: estado atual e tendências. **Estudos Avançados [online]**, v. 35, n. 101, p. 85–94, 2021.

LUO, Y. et al. Machine learning based on routine laboratory indicators promoting the discrimination between active tuberculosis and latent tuberculosis infection. **Journal of Infection**, v. 84, n. 5, p. 648–657, 1 maio 2022.

MANTOUX, M. La voie intradermique en tuberculino thérapie. **Presse Med**, v. 20, p. 146–48, 1912.

MARAIS, B. J. et al. Primary and Postprimary or Reactivation Tuberculosis: Time to Revise Confusing Terminology? **American Journal of Roentgenology**, v. 192, n. 4, p. W198–W198, 2009.

MARUCCI-WELLMAN, H.; CORNS, H.; LEHTO, M. Classifying injury narratives of large administrative databases for surveillance: a practical approach combining machine learning ensembles and human review. **Accid Anal Prev.**, v. 98, p. 359–371, 2017.

MEENA, L. S.; RAJNI, T. Survival mechanisms of pathogenic Mycobacterium tuberculosis H 37Rv. **FEBS Journal**, v. 277, n. 11, p. 2416–2427, 2010.

- MELLO, F. C. DE Q. et al. Predicting smear negative pulmonary tuberculosis with classification trees and logistic regression: A cross-sectional study. **BMC Public Health**, v. 6, 2006.
- MENZIES, D. et al. Prevention. **Tuberculosis**, v. 161, n. 16, p. 717–724, 1999.
- MENZIES, D. Interpretation of repeated tuberculin tests: Boosting, conversion, and reversion. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 158, p. 15–21, 1999.
- MENZIES, D.; JOSHI, R.; PAI, M. **Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings** *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, jun. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17519089>>. Acesso em: 3 fev. 2018
- MENZIES, D.; PAI, M.; COMSTOCK, G. Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research. **Annals of Internal Medicine**, v. 146, p. 340–354, 2007.
- MOHRI, M.; ROSTAMIZADEH, A.; TALWALKAR, A. **Foundations of Machine Learning**. 2. ed. [s.l.] MIT Press (MA), 2012.
- MORI, T. et al. Specific Detection of Tuberculosis Infection: an Interferon based assay using new antigens. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 170, p. 59–64, 2004.
- 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. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 8, n. 6, p. 359–368, 2008.
- MULLIE, G. A. et al. Revisiting annual screening for latent tuberculosis infection in healthcare workers: A cost-effectiveness analysis. **BMC Medicine**, v. 15, n. 1, 17 maio 2017.
- NACHIAPPAN, A. C. et al. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management. **RadioGraphics**, v. 37, n. 1, p. 52–72, 2017.
- NETTLEMAN, M. D.; GEERDES, H.; ROY, M.-C. The Cost-effectiveness of Preventing Tuberculosis in Physicians Using Tuberculin Skin Testing or a Hypothetical Vaccine. **Arch Intern Med.**, v. 157, p. 1121–1127, 1997.
- NIKOLOVA, M. et al. Antigen-specific CD4- and CD8- positive signatures in different phases of Mycobacterium tuberculosis infection. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 75, n. 3, p. 277–281, 2013.
- OBENSHAIN, M. Application of Data Mining Techniques to Healthcare Data. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v. 25, n. 8, p. 690–695, 2004.
- OH, C. E. et al. Comparing the Diagnostic Performance of QFT-Plus to Other Tests of Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 5, p. e1116–e1125, 2021.
- ONGAYA, A. et al. Mycobacterium tuberculosis- specific CD8 + T cell recall in convalescing TB subjects with HIV co-infection. **Tuberculosis**, v. 93, p. S60–S65, 2013.
- PAGÁN, A. J.; RAMAKRISHNAN, L. Immunity and immunopathology in the tuberculous granuloma. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 5, n. 9, p. 1–19, 2015.

- PAI, M. et al. Tuberculosis. **The Lancet**, v. 393, n. 10181, p. 1642–1656, 2019.
- PALACIOS, J. et al. Fully automated liquid culture system compared with Löwenstein-Jensen solid medium for rapid recovery of mycobacteria from clinical samples. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 18, n. 4, p. 265–273, 1999.
- PARTNERSHIP, S. T. GLOBAL DRUG FACILITY MEDICINES CATALOG FEBRUARY 2022, 2022. Disponível em:
<https://www.stoptb.org/sites/default/files/gdfmedicinescatalog_1.pdf>
- PEYRON, P. et al. Foamy macrophages from tuberculous patients' granulomas constitute a nutrient-rich reservoir for *M. tuberculosis* persistence. **PLoS Pathogens**, v. 4, n. 11, p. 1–14, 2008.
- PINTO, M. et al. Cost-effectiveness of the Xpert® MTB/RIF assay for tuberculosis diagnosis in Brazil. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 20, n. 5, p. 611–618, 2016.
- PRADO, T. N. DO et al. Prevalence and risk factors for latent tuberculosis infection among primary health care workers in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 12, p. e00154916, 18 dez. 2017.
- PUROHIT, M.; MUSTAFA, T. Laboratory diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis (EPTB) in resource-constrained setting: State of the art, challenges and the need. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 9, n. 4, p. EE01–EE06, 2015.
- QIAGEN. QuantiFERON ® -TB Gold Plus (QFT ® -Plus) Package Insert 2. v. 96, p. 1–72, 2017.
- QUEIROZ, A. et al. Bacterial immunostat: Mycobacterium tuberculosis lipids and their role in the host immune response. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 50, n. 1, p. 9–18, 2017.
- RANGAKA, M. X. et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 12, n. 1, p. 45–55, jan. 2012.
- RATNATUNGA, C. N. The evolution and role of interferon gamma release assays (IGRAs) in moderate and low income settings. **Sri Lankan Journal of Infectious Diseases**, v. 4, n. 2, p. 56, 2014.
- ROBERT L. HUNTER. On the pathogenesis of post primary tuberculosis: The role of bronchial obstruction in the pathogenesis of cavities. **Tuberculosis**, v. 91, n. SUPPL. 1, p. S6–S10, 2011.
- ROBISON, H. M. et al. Risk assessment of latent tuberculosis infection through a multiplexed cytokine biosensor assay and machine learning feature selection. **Scientific Reports**, 2021.
- RODRIGUES, P. M. et al. Mycobacterium tuberculosis infection among community health workers involved in TB control. **J Bras Pneumol**, v. 35, n. 49, p. 351–358, 2009.
- ROGERIO, W. P. et al. Prevalência e fatores associados à infecção pelo Mycobacterium tuberculosis entre agentes comunitários de saúde no Brasil, usando-se a prova tuberculínica. **Cadernos de Saude Publica**, v. 31, n. 10, p. 2199–2210, 2015.
- ROKACH, L.; MAIMON, O. Data Mining with Decision Trees: Theory and Applications.

Online Information Review, v. 39, n. 3, p. 437–438, 2015.

RUHWALD, M.; ANDERSEN, P. L. New tests for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection : sufficient to meet the WHO 2035 targets ? **Future Microbiology**, v. 11, p. 1101–1104, 2016.

SAEED, B. W. Malignant tuberculosis. **Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC**, v. 18, n. 3, p. 1–2, 2006.

SALPETER, S. R.; SALPETER, E. E. SCREENING AND TREATMENT OF LATENT TUBERCULOSIS AMONG HEALTHCARE WORKERS AT LOW, MODERATE, AND HIGH RISK FOR TUBERCULOSIS EXPOSURE: A COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 25, n. 12, p. 1056–1061, 2004.

SCHWANDER, S.; DHEDA, K. Human Lung Immunity against *Mycobacterium tuberculosis* . **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 183, n. 6, p. 696–707, 2010.

SCRIBA, T. J. et al. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 21, n. 3, p. 354–365, 1 mar. 2021.

SEPKOWITZ, K. A. How contagious is tuberculosis? **Clinical Infectious Diseases**, v. 23, p. 954–962, 1996.

SESTER, M. et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **The European respiratory journal**, v. 37, n. 1, p. 100–111, jan. 2011.

SHARMA, S. K. et al. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB.[Reprint of Cochrane Database Syst Rev. 2013;7:CD007545; PMID: 23828580]. **Evidence-Based Child Health a Cochrane Review Journal**, v. 9, n. 1, p. 169–294, 2014.

SHUKLA, S. J. et al. Factors associated with the treatment of latent tuberculosis infection among health-care workers at a midwestern teaching hospital. **Chest**, v. 122, n. 5, p. 1609–1614, 2002.

SMIEJA, M. J. et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. **The Cochrane database of systematic reviews**, p. CD001363, 2019.

SMITH, I. *Mycobacterium tuberculosis* Pathogenesis and Molecular. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 16, n. 3, p. 463–496, 2003.

SOINI, H.; MUSSER, J. M. Molecular diagnosis of mycobacteria. **Clinical Chemistry**, 2001.

SOTO CABEZAS, M. G. et al. Prevalencia de infección tuberculosa latente en trabajadores de salud de establecimientos del primer nivel de atención. Lima, Perú. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, v. 34, n. 4, p. 649, 22 dez. 2017.

SOUZA, F. M. DE et al. Comparison of Interferon- γ Release Assay to Two Cut-Off Points of Tuberculin Skin Test to Detect Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Primary Health Care Workers. **PLoS ONE**, v. 9, n. 8, 2014.

- SOUZA, F. M. et al. Classification and regression trees for predicting the risk of a negative test result for tuberculosis infection in brazilian healthcare workers: A cross-sectional study. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, p. 1–11, 2021.
- SPEISER, J. L. et al. Predicting in-hospital mortality in pneumonia-associated septic shock patients using a classification and regression tree: a nested cohort study. **Journal of Intensive Care**, v. 6, n. 1, p. 1–10, 2018.
- STARSHINOVA, A. et al. A comparison of intradermal test with recombinant tuberculosis allergen (diaskintest) with other immunologic tests in the diagnosis of tuberculosis infection. **International Journal of Mycobacteriology**, 2018.
- STARSHINOVA, A. et al. Recombinant Tuberculosis Allergen (Diaskintest®) in Tuberculosis Diagnostic in Russia (Meta-Analysis). **International Journal of Mycobacteriology**, v. 9, n. 4, p. 335–46, 2020.
- STATACOP. Stata Statistical Software: Release 13. **College Station, TX: StataCorp LP**, 2013.
- STEFFEN, R. et al. Patients' costs and cost-effectiveness of tuberculosis treatment in dots and non-dots facilities in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS ONE**, v. 5, n. 11, 2010.
- STEFFEN, R. E. et al. Cost-effectiveness of Quantiferon®-TB Gold-in-Tube versus tuberculin skin testing for contact screening and treatment of latent tuberculosis infection in Brazil. **PloS one**, v. 8, n. 4, p. e59546, 2013.
- STEFFEN, R. E. et al. Cost-effectiveness of newer technologies for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in Brazilian people living with HIV. **Scientific Reports**, 2020.
- STEINER, M. T. A. et al. Abordagem de um problema médico por meio do processo de KDD com ênfase à análise exploratória dos dados. **Gestão & Produção**, v. 13, n. 2, p. 325–337, 2006.
- STENGER, S. et al. An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. **Science**, v. 282, p. 121–125, 1998.
- STEYERBERG, E. W.; VERGOUWE, Y. Towards better clinical prediction models: Seven steps for development and an ABCD for validation. **European Heart Journal**, v. 35, n. 29, p. 1925–1931, 2014.
- STOP TB PARTNESHIP. The Tuberculosis Report for Heads of State and Governments. Geneva, 2017. Disponível em: <http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/publications/acsm/909090_PDF_LR.pdf>
- SUBBARAMAN, R. et al. Constructing care cascades for active tuberculosis: A strategy for program monitoring and identifying gaps in quality of care. **PLoS Medicine**, v. 16, n. 2, p. 1–18, 2019.
- TEAM, R. C. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria R Foundation for Statistical Computing, , 2019. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>
- THERNEAU, T. M.; ATKINSON, E. J. An Introduction to Recursive Partitioning Using the RPART Routines. 2018.

THOMAS M DANIEL. *Pioneers in Medicine and Their Impact on Tuberculosis*. Suffolk, UK: University of Rochester Press, 2000.

TIAGO RICARDO MOREIRA; ELIANA ZANDONADE; ETHEL LEONOR NOIA MACIEL. Risco de infecção tuberculosa em agentes comunitários de saúde. **Rev Saúde Pública**, v. 44, n. 2, p. 332–340, 2010.

TIEMERSMA, E. W. et al. Natural history of tuberculosis: Duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: A systematic review. **PLoS ONE**, v. 6, n. 4, 2011.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 4 edição ed. São Paulo: Atheneu, 2004.

TRAJMAN, A.; STEFFEN, R. E.; MENZIES, D. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for the diagnosis of latent tuberculosis infection: An overview of the evidence. **Pulmonary Medicine**, 2013.

TURNER, H. C. et al. Adjusting for Inflation and Currency Changes Within Health Economic Studies. **Value in Health**, v. 22, n. 9, p. 1026–1032, 2019.

TURNER, J.; DOCKRELL, H. M. Stimulation of human peripheral blood mononuclear cells with live mycobacterium bovis BCG activates cytolytic CD8⁺ T cells in vitro. **Immunology**, v. 87, n. 3, p. 339–342, 1996.

TURNER, R. D. et al. Tuberculosis Infectiousness and Host Susceptibility. **Journal of Infectious Diseases**, v. 216, p. S636–S643, 2017.

UDEN, L. et al. Risk of Tuberculosis Infection and Disease for Health Care Workers: An Updated Meta-Analysis. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 4, n. 3, p. 1–7, 2017.

UNITED NATIONS. **Resolution adopted by the General Assembly. United Nations Millennium Declaration**. 2000.

UNITED NATIONS. Sustainable development goals. 17 goals to transform our world. Goal 14: Conserve and sustainably use oceans, seas and resources. <http://www.un.org/sustainabledevelopment/health/>, 2015.

UNITED NATIONS. Resolution A/RES/73/3 adopted by the United Nations General Assembly on 10 October 2018 following approval by the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis on 26 September 2018. **United Nations**, n. September, 2018.

UPLEKAR, M. et al. WHO's new end TB strategy. **The Lancet**, v. 385, n. 9979, p. 1799–1801, 2015.

VERVER, S. et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 171, n. 12, p. 1430–1435, 2005.

WHO. A review of current edipemiological data and estimatio of future tuberculosis incidence and mortality. **World Health Organization**. Geneva, 1993.

WHO. **Toman's Tuberculosis**. 2. ed. Geneva: [s.n.].

WHO. WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households. Geneva, **WHO library**, , 2009. Disponível em: <http://www.stoptb.org/wg/tb_hiv/assets/documents/tbicimplementationframework1288971813.pdf>

WHO. The END TB strategy. Geneva, **WHO library**, 2012. Disponível em: <http://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf?ua=1>. Acesso em: 2 mar. 2018

WHO. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. **World Health Organization**. Geneva, 2017. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259176/WHO-HTM-TB-2017.18-eng.pdf?sequence=1%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259176/WHO-HTM-TB-2017.18-eng.pdf?sequence=1>>

WHO. Latent Tuberculosis Infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. **World Health Organization**. Geneva, WHO library, , 2018.

WHO. Global tuberculosis report 2021. **World Health Organization**, 2021a.

WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention. Tuberculosis preventive treatment. **World Health Organization**. Geneva, 2021b.

WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. **World Health Organization**. Geneva, 2021c.

WHO. COVID-19 : Occupational health and safety for health workers. **World Health Organization**, n. February, p. 1–16, 2021d.

WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. **World Health Organization**. Geneva, 2022a.

WHO. Web Annex. Study report. In: Use of alternative interferon-gamma release assays for the diagnosis of TB infection: WHO policy statement. **World Health Organization**, 2022b.

WILDNER, L. M. et al. Micobacterías: Epidemiologia e Diagnóstico. **Revista de Patologia Tropical**, v. 40, n. 3, p. 29–35, 2011.

WINJE, B. A. et al. Screening for tuberculosis infection among newly arrived asylum seekers: Comparison of QuantiFERON®TB Gold with tuberculin skin test. **BMC Infectious Diseases**, v. 8, 2008.

WOLF, A. J. et al. Initiation of the adaptive immune response to Mycobacterium tuberculosis depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs . **The Journal of Experimental Medicine**, v. 205, n. 1, p. 105–115, 2007.

WOODS, B. et al. Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. **Value in Health**, v. 19, n. 8, p. 929–935, 2016.

XU, Y.; SCHWARTZMAN, K. Referrals for positive tuberculin tests in new health care workers and students: A retrospective cohort study. **BMC Public Health**, v. 10, 2010.

YOHANNES, Y.; HODDINOTT, J. Classification and regression trees: An Introduction. **Technical report, International Food Policy Research Institute**, 1999.

YOUNG, D. B.; GIDEON, H. P.; WILKINSON, R. J. Eliminating latent tuberculosis. **Trends in Microbiology**, v. 17, n. 5, p. 183–188, 2009.

ZAK, D. E. et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. **The Lancet**, v. 387, n. 10035, p. 2312–2322, 4 jun. 2016.

ZENNER, D. et al. Effectiveness and cost-effectiveness of screening migrants for active tuberculosis and latent tuberculous infection. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 21, n. 9, p. 965–976, 2017a.

ZENNER, D. et al. Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, v. 167, n. 4, p. 248–255, 2017b.

ZHANG, H. et al. A dose-response relationship of smoking with tuberculosis infection: A cross-sectional study among 21008 rural residents in China. **PLoS ONE**, v. 12, n. 4, p. 1–13, 2017.

ZIAKAS, P. D.; MYLONAKIS, E. 4 months of rifampin compared with 9 months of isoniazid for the management of latent tuberculosis infection: a meta-analysis and cost-effectiveness study that focuses on compliance and liver toxicity. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 49, n. 12, p. 1883–1889, dez. 2009.

ZWERLING, A. et al. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: A systematic review. **Thorax**, v. 67, n. 1, p. 62–70, 2012.

ANEXO – Autorização pela Revista Brasileira de Epidemiologia para a reprodução do artigo “*Classification and regression trees for predicting the risk of a negative test result for tuberculosis infection in Brazilian healthcare workers: a cross-sectional study*”.



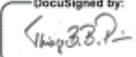
Rio de Janeiro, 28 de novembro de 2022.

Fernanda Mattos de Souza
Instituto de Medicina Social - UERJ

Vimos informar nossa concordância para a reprodução do artigo
“Classification and regression trees for predicting the risk of a negative test result for tuberculosis infection in Brazilian healthcare workers: a cross-sectional study”,
publicado na Revista Brasileira de Epidemiologia (Rev. bras. epidemiol. 24 • 2021 •
<https://doi.org/10.1590/1980-549720210035>).

O referido artigo será utilizado como tese para o doutorado em em Saúde
Coletiva com ênfase em Epidemiologia no Instituto de Medicina Social - UERJ.

***Informamos que é necessário constar a referência da origem da
publicação.***

DocuSigned by:

CFD4FA8910B54E9

Thiago Barreto Bacellar Pereira
Secretário Executivo
Associação Brasileira de Saúde Coletiva
CNPJ: 00.665.448/0001-24