**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**
Centro Biomédico
Instituto de Medicina Social

Rafaela Borge Loureiro

# Custo-efetividade da prova tuberculínica versus *QuantiFERON®-TB Gold-In-Tube* no diagnóstico e tratamento da infecção latente tuberculosa em profissionais de saúde da Atenção Básica no Brasil

Rio de Janeiro
2015

Rafaela Borge Loureiro

# Custo-efetividade da prova tuberculínica versus *QuantiFERON®-TB Gold- In-Tube* no diagnóstico e tratamento da infecção latente tuberculosa em profissionais de saúde da Atenção Básica no Brasil

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

Orientador: Prof. Dr. José Ueleres Braga

Co-orientador: Prof.ª Dra. Ethel Leonor Noia Maciel

Rio de Janeiro

2015

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

L892 Loureiro, Rafaela Borge
Custo-efetividade da prova tuberculínica versus *QuantiFERON®-TB Gold-In-Tube* no diagnóstico e tratamento da infecção latente tuberculosa em profissionais de saúde da Atenção Básica no Brasil / Rafaela Borge Loureiro. – 2015.
188 f.

Orientador: José Ueleres Braga.
Coorientadora: Ethel Leonor Noia Maciel.

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Sistema Único de Saúde (Brasil) - Teses. 2. Tuberculose – Tratamento - Teses. 3. Fumo – Vício - Teses. 4. Pessoal da área médica - Teses. I. Braga, José Ueleres. II. Maciel, Ethel Leonor Noia. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. IV. Título.

CDU 616.24-002.5

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

_____ _____

Assinatura Data

Rafaela Borge Loureiro

**Custo-efetividade da prova tuberculínica versus *QuantiFERON®-TB Gold- In-Tube* no diagnóstico e tratamento da infecção latente tuberculosa em profissionais de saúde da Atenção Básica no Brasil**

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

Aprovada em 08 de maio de 2015.

Orientadores: Prof. Dr. José Ueleres Braga

Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof.ª Dra. Ethel Leonor Noia Maciel

Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

Banca Examinadora: _____

Prof. Dr. José Ueleres Braga

Instituto de Medicina Social – UERJ

_____

Prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck

Instituto de Medicina Social – UERJ

_____

Prof. Dr. Washington Leite Junger

Instituto de Medicina Social – UERJ

_____

Prof. Dr. Denizar Vianna Araujo

Centro Biomédico – UERJ

_____

Prof.ª Dr.ª Marisa da Silva Santos

Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras – Ministério da Saúde – INCL/MS

Rio de Janeiro

2015

## DEDICATÓRIA

A Deus, autor e consumador da minha fé; tão fiel, tão constante, tão amoroso e tão verdadeiro, tão paciente, tão gracioso e tão misericordioso, tão poderoso em tudo que faz. Porque *Dele*, e por *Ele*, e para *Ele* são todas as coisas; glória, pois, a *Ele* eternamente. Amém.

## AGRADECIMENTOS

Ao Senhor Jesus, por tudo o que é, por tudo o que tem feito e por tudo o que ainda irá fazer; por me proporcionar tantos conhecimentos que me enobrece a cada dia, por me ensinar a viver por algo maior e por ser herdeira do maior amor que existe: o amor de Deus!

Aos meus pais, Dilma e João (*in memorian*) pelo amor incondicional e pelo exemplo de guerreiros ministrado ao meu coração no decorrer da vida, delineado por força, determinação, coragem e ousadia. A jornada pareceu árdua e difícil… Entretanto, ao lembrar de suas faces preocupadas e tanto envelhecidas no correr destes anos, de seu trabalho, de suas orações e de seu apoio inabalável para me conceder o melhor, impulsionaram-me deveras para a luta em busca do conhecimento.

Ao meu orientador Prof. Dr. José Ueleres Braga, pela competência científica e pela oportunidade de aprendizado proporcionada no decorrer desta trajetória. Agradeço pela paciência e pelo incentivo na busca do conhecimento.

À minha co-orientadora Prof.ª Dr.ª Ethel Leonor Noia Maciel e, de fato, também orientadora, pela sabedoria compartilhada e pela confiança e incentivo durante todos esses anos, sobretudo por seu carinho, amizade e respeito que me fizeram crescer como profissional e pesquisadora.

À Prof.ª Dr.ª Rosângela Caetano e, de fato, também orientadora, pela competência científica, pelo carinho, pelo incentivo na busca do conhecimento e por ampliar meus horizontes na vida! Agradeço com todo o meu coração pela sua presença na minha caminhada!

Ao Professor Dr. Claudio José Struchiner por compartilhar o conhecimento, pelo incentivo contínuo, pela dedicação, pelo exemplo de cientista e pelo ser humano fantástico e incrível que é!

Ao Professor Dr. Guilherme Loureiro Werneck pelo incentivo e pelo apoio no decorrer desta caminhada!

A todos os Professores do IMS-UERJ, em especial aos da área de Epidemiologia que me ajudaram a aperfeiçoar o conhecimento adquirido.

Ao Dr. Reynaldo Dietze pelo incentivo contínuo!

Ao Dr. José Lapa pela dedicação e maestria com que desenvolve a pesquisa científica, que ultrapassa as fronteiras do conhecimento.

Ao Prof. Dr. Jonathan Golub pela parceria na ciência!

À Secretaria do IMS-UERJ, em especial à Silvia Regina N. Constancio, Eliete Ester e Simone Motta pela amizade, pelo amor dedicado aos alunos e Professores desta instituição, pelo carinho e pelo incentivo constante!

Ao CEP, em especial à Maria Helena Costa Couto e ao Victor Ribeiro pela amizade, incentivo e conhecimento compartilhado!

A todos os funcionários do IMS-UERJ, em especial a Aurilene, Alessandra, Ana Silvia Gesteira, Claudia Camelo, Cristiano, Davi, José Carlos, Márcia Cristina Bezerra, Marcia Luiza dos Santos, Arthur, Anderson Noel, Joca, Marco Antonio, Sérgio pela amizade e pelos sorrisos no Instituto!

A minha preciosa amiga, Renata Lyrio Peres Nobrega, pela amizade, carinho e incentivo sempre presente! Você é muito especial!

À preciosa amiga Natália Lapa pela amizade, carinho e incentivo constante em momentos muito especiais em minha vida! Você é maravilhosa!

À preciosa amiga Claudia Sobrinho pela amizade, confiança e solidariedade no decorrer deste processo!

Aos meus familiares, em especial a Floriano, Alair, Diuza, Maria, Ivete, Ivone, Flavia e Nícolas por tornarem minha vida mais especial! Amo vocês!

Aos meus tios Luis Dório e Clicia pela generosidade, amizade e carinho no decorrer da minha vida! Amo vocês!

Aos preciosos amigos Jeová, Adhisa e Isa pela amizade e carinho nesta caminhada!

Aos preciosos amigos Ana Paula Nogueira Nunes, Aisllan Assis, Alfredo Oliveira Neto, Aline Biz, Barbara Costa, Bruno Stelet, Celina Ragoni, Cláudia Bastos, Cristiane C. Thiago, Enara Vieira, Jaqueline Rodrigues, Karina Padilha, Karine Boclin, Leandro Gonçalves, Luciene Nery, Marcus Paulo da Silva Rodrigues, Margareth Gomes, Maria Clara M. Barbosa, Ronaldo Alves, Victor Pita, Vinícius Miranda pela amizade, incentivo e apoio no decorrer destes anos! Vocês são muito especiais!

Ao Coletivo de Estudantes do IMS-UERJ pela amizade, parceria e construção de ideias em busca de uma sociedade melhor!

Ao grupo de pesquisa em Epidemiologia (LabEpi), em especial a Geisa Fregona, pelo carinho e apoio constante.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da bolsa de doutorado.

A todos aqueles que, apesar de não nomeados, brindaram-me com seus inestimáveis apoios em distintos momentos!

E não vos conformeis com este mundo, mas transformai-vos pela renovação da vossa mente, para que proveis qual é a boa, agradável e perfeita vontade de Deus.

*Romanos 12:2*

# RESUMO

LOUREIRO, Rafaela Borge**.** *Custo-efetividade da prova tuberculínica versus QuantiFERON®-TB Gold- In-Tube no diagnóstico e tratamento da infecção latente tuberculosa em profissionais de saúde da Atenção Básica no Brasil.* 2015. 188f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

Os profissionais da área da saúde formam um dos grupos mais vulneráveis à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), 8,8 milhões de pessoas estavam infectadas pelo Mtb e ocorreram 1,4 milhão de óbitos por tuberculose (TB) em 2010. A identificação de pessoas com Infecção Latente Tuberculosa (ILTB) é considerada pela OMS como uma prioridade no controle da doença, especialmente em países em desenvolvimento em que a incidência da doença ativa tem apresentado redução. O objetivo do presente trabalho foi avaliar, no Brasil, o custo-efetividade dos testes Prova Tuberculínica (PT) e Quantiferon TB Gold-In-Tube (QTF-GIT) no diagnóstico e tratamento da ILTB em profissionais de saúde atuantes na atenção básica, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), comparando cinco estratégias que incluem o QTF-GIT, distintos pontos de corte para a PT e uso sequencial dos dois testes; e analisar o impacto do tabagismo sobre o risco de ILTB entre os profissionais de saúde, destacando-se a categoria da Enfermagem. Foi realizada uma avaliação econômica completa do tipo custo-efetividade, conduzida considerando uma coorte hipotética de 10.000 profissionais de saúde atuantes na atenção básica, com horizonte temporal restrito a um ano. Um modelo analítico de decisão, caracterizado por uma árvore de probabilidades de eventos, foi desenvolvido utilizando o software TreeAge ProTM 2013 para simular os resultados clínicos e impactos econômicos em saúde da nova tecnologia diagnóstica (QTF-GIT) *versus a* PT tradicional. Esse modelo simulou cinco estratégias diagnósticas para detecção e tratamento da ILTB: (a) PT, usando ponto de corte de 5mm; (b) PT, usando ponto de corte de 10 mm; (c) teste QTF-GIT; (d) PT, com ponto de corte de 5mm, seguida de teste QTF-GIT quando PT positiva; (e) PT, com ponto de corte de 10mm, seguida de teste QTF-GIT quando PT positiva. Foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada. Na determinação dos fatores associados à ILTB, foi elaborado um modelo de regressão logística múltipla com seleção hierarquizada, utilizando o software Stata. A estratégia mais custo-efetiva foi a PT no ponto de corte ≥10mm, considerando como medida de desfecho tanto o número de indivíduos corretamente classificados pelos testes assim como o número de casos de TB evitados. A utilização isolada do QTF-GIT revelou-se a estratégia de menor eficiência, com RCEI= R$ 343,24 por profissional corretamente classificado pelo teste. Encontrou-se risco à ILTB significantemente maior para sexo masculino [OR=1,89; IC 95%:1,11-3,20], idade ≥ 41 anos [OR=1,56; IC 95%: 1.09-2,22], contato próximo com familiar com TB [OR=1,55; IC 95%: 1.02-2,36], status do tabagismo fumante [OR=1,75; IC 95%: 1.03-2,98] e categoria profissional da Enfermagem [OR=1,44; IC 95%: 1.02-2,03]. Concluiu-se que a PT no ponto de corte de 10mm é a estratégia diagnóstica mais custo-efetiva para ILTB entre os profissionais de saúde na atenção básica e que a ILTB está associada ao hábito do tabagismo e à categoria profissional de Enfermagem.

Palavras-chave: Custo-efetividade. Prova tuberculínica. QuantiFERON®-TB Gold- In-Tube. Infecção latente tuberculosa. Profissionais de saúde. Tabagismo.

## ABSTRACT

LOUREIRO, Rafaela Borge**.** *Cost-effectiveness of tuberculin skin test versus QuantiFERON®-TB Gold-In-Tube in the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in the primary health care workers in Brazil*. 2015. 188f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

Health professionals form one of the groups most vulnerable to infection by Mycobacterium tuberculosis (Mtb). According to estimates by the World Health Organization (WHO), 8.8 million people were infected with Mtb and were 1.4 million deaths from TB in 2010. The identification of persons with Latent Tuberculosis Infection (LTBI) is considered by WHO as a priority in the control of disease, especially in developing countries where the incidence of active disease has shown reduction. The aim of this study was to evaluate, in Brazil, the cost-effectiveness of tests Tuberculin Skin Test (TST) and Quantiferon TB Gold-In-Tube (QFT-GIT) in the diagnosis and treatment of LTBI in health professionals working in primary care from the perspective of SUS, comparing five strategies that include the QFT - GIT, different cutoff points for TST and sequential use of two tests; and analyze the impact of smoking on the risk of LTBI among health professionals, highlighting the category of Nursing. A full economic assessment of the type cost-effectiveness was performed, conducted considering a hypothetical cohort of 10,000 health professionals working in primary care, with limited time horizont of one year. A decision analytical model, characterized by a tree of probabilities of events, was developed using the TreeAge ProTM software 2013 (TreeAge Software Inc, Williamstown, MA, USA) to simulate the clinical and economic impacts on health of new diagnostic technology (QFT -GIT) versus the traditional TST. This model simulated five diagnostic strategies for detection and treatment of LTBI (a) TST, using a cut-off of 5 mm; (B) TST, using 10 mm cut-off currently recommended by the TNP; (C) QFT-GIT test; (D) TST, with a cut-off of 5 mm, followed by QFT-GIT test when positive TST; (E) TST, with a cut-off point of 10 mm, followed by QFT-GIT test when positive TST. Univariate deterministic sensitivity analysis was performed to assess the robustness of the results. In determining the factors associated with LTBI, a multiple logistic regression model with hierarchical selection was made, using the Stata software. TST strategy at the cut-off ≥ 10mm was the most cost-effective strategy, while the QFT-GIT alone was the most effective strategy, but showed higher cost. It was found to significantly greater risk for LTBI male [OR = 1.89; 95% CI: 1.11 to 3.20], age ≥ 41 years [OR = 1.56; 95% CI: 1.09-2,22], close contact with a family with TB [OR = 1.55; 95% CI: 1.02-2,36], the smoker smoking status [OR = 1.75; 95% CI: 1.03-2,98] and professional nursing category [OR = 1.44; 95% CI: 1.02-2,03]. It was concluded that TST in 10mm cut-off is the diagnostic strategy more cost-effective for LTBI among health professionals in primary care and that LTBI is associated with the smoke and professional category nurse.



Keywords: Cost-effectiveness. Tuberculin skin test. QuantiFERON-TB Gold- In-Tube. Latent tuberculosis infection. Health care professionals. Smoke.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mapa de distribuição da tuberculose no mundo..... 23

Figura 2 - Taxa de incidência da tuberculose no Brasil, 1990 a 2012..... 24

Figura 3 - Taxa de incidência da tuberculose por Unidades da Federação, Brasil, 2012.... 24

Figura 4 - Taxa de incidência da tuberculose por capitais, Brasil, 2012..... 25

Figura 5 - Plano de custo-efetividade..... 41

Figura 6 - Modelo analítico de decisão……..... 48

Figura 7 - Procedimento da Prova Tuberculínica..... 65

Figura 8 - Procedimento de Quantiferon-TB Gold-in-Tube……....……...…….. 66

Figura 9 - Diagrama de Tornado considerando o desfecho de indivíduos corretamente classificados (ICC) pelos testes diagnósticos..... 83

Figura 10 - Diagrama de Tornado considerando o desfecho de casos de TB evitados..... 85

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estimativa dos parâmetros clínico-epidemiológicos e de acurácia dos testes usados no modelo..... 52

Tabela 2 - Estimativa dos parâmetros de custos dos eventos..... 56

Tabela 3 - Remuneração total das categorias profissionais envolvidas (mão-de-obra direta)..... 64

Tabela 4 - Apuração do custo unitário da mão-de-obra direta envolvida nas fases de realização da PT segundo categoria profissional (mão-de-obra direta) ..... 65

Tabela 5 - Apuração do custo unitário da mão-de-obra direta envolvida nas fases de realização do Quantiferon-TB Gold-in-Tube segundo categoria profissional (mão-de-obra direta) ..... 67

Tabela 6 - Apuração dos custos de reagentes utilizados para a realização da PT..... 69

Tabela 7 - Apuração dos custos de materiais de consumo utilizados para a realização da PT..... 69

Tabela 8 - Apuração dos custos de reagentes utilizados para a realização do Quantiferon-TB Gold-in-Tube..... 70

Tabela 9 - Apuração dos custos de materiais de consumo utilizados para a realização do Quantiferon-TB Gold-in-Tube..... 71

Tabela 10 - Cálculo da depreciação dos equipamentos no Centro de Custo Imunologia segundo tipo de equipamento utilizado..... 72

Tabela 11 - Custo da depreciação segundo tipo de equipamento utilizado por exame PT... 74

Tabela 12 - Custo da depreciação no centro de custo Imunologia segundo tipo de equipamento utilizado por exame Quantiferon-TB Gold-in-Tube..... 75

Tabela 13 - Custo da manutenção segundo tipo de equipamento utilizado por exame (PT)..... 76

Tabela 14 - Custo da manutenção no centro de custo Imunologia segundo tipo de equipamentos utilizados por exame (Quantiferon-TB Gold-in-Tube)..... 77

Tabela 15 - Apuração do custo unitário da PT segundo tipo de custo..... 78

Tabela 16 - Apuração do custo unitário do Quantiferon-TB Gold-in-Tube segundo tipo de custo..... 78

Tabela 17 - Comparação das estratégias de diagnóstico da ILTB em relação à estratégia de PT de 10mm ou mais como referência, considerando como medida de desfecho número de indivíduos corretamente classificados pelos testes..... 79

Tabela 18 - Comparação das estratégias de diagnóstico da ILTB entre si, considerando como medida de desfecho número de indivíduos corretamente classificados pelos testes..... 80

Tabela 19 - Comparação das estratégias de diagnóstico da ILTB em relação à estratégia de PT de 10mm ou mais como referência, considerando como medida de desfecho número de casos evitados de tuberculose ativa..... 81

Tabela 20 - Comparação das estratégias de diagnóstico de ILTB entre si, considerando como medida de desfecho número de casos evitados de tuberculose ativa..... 82

Tabela 21 - Análise de sensibilidade univariada, considerando como medida de desfecho número de indivíduos corretamente classificados pelos testes..... 84

Tabela 22 - Análise de sensibilidade univariada, considerando como medida de desfecho número de casos evitados de tuberculose ativa..... 86

Tabela 23 - Infecção Latente Tuberculosa (ILTB) entre profissionais de saúde da atenção básica em cidades de cinco regiões brasileiras..... 91

Tabela 24 - Variáveis analisadas na dimensão de características individuais..... 93

Tabela 25 - Variáveis analisadas na dimensão de características ocupacionais..... 94

Tabela 26 - Análise de regressão logística simples da dimensão de características individuais (variáveis do Nível 1) e presença de ILTB, em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil, com as respectivas *Odds Ratio* brutas (OR), Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%) e Valor-*p*..... 95

Tabela 27 - Análise de regressão logística simples da dimensão de características ocupacionais (variáveis do Nível 2) e presença de ILTB, em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil, com as respectivas *Odds Ratio* brutas (OR), Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%) e Valor-*p*..... 96

Tabela 28 - Modelo Final da análise de regressão logística multivariável hierarquizada, em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil, e respectivas *Odds Ratio* (OR) brutas e ajustadas, Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%) e Valor- *p*..... 97

## SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|---|---|
| AB | Atenção Básica |
| ACE | Análise de Custo-Efetividade |
| AIDS | *Acquired Immune Deficiency Syndrome* |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| ATS | Avaliação de Tecnologias em Saúde |
| BAAR | Bacilo álcool-ácido resistente |
| BCG | Bacilo de Calmette-Guérin |
| CDC | *Centers for Disease Control and Prevention* |
| CFP-10 | *Culture filtrate protein* 10-kDa |
| CI | Coeficiente de incidência |
| DOTS | *Directly Observed Therapy Short-Course* |
| ELISA | *Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay* |
| ELISPOT | E*nzyme Linked Immunospot Assay* |
| ESAT-6 | *Early secreted antigenic target* 6-kDa |
| ESF | Estratégia de Saúde da Família |
| FDA | *Food and Drug Administration* |
| HIV | *Vírus da Imunodeficiência Humana* |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IGRA | *Interferon-gamma release assays* |
| ILTB | Infecção Latente Tuberculosa |
| IFN-γ | *Interferon-gama* |
| INH | Isoniazida |
| MNTB | Micobactérias Não Tuberculosas |

| | |
|---|---|
| MS | Ministério da Saúde |
| MTB | *Mycobacterium tuberculosis* |
| NICE | *National Institute for Health and Clinical Excellence* |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PACS | Programa de Agentes Comunitários de Saúde |
| PCT | Programas de Controle da Tuberculose |
| PIB | Produto Interno Bruto |
| PNCT | Programa Nacional de Controle da Tuberculose |
| PPD | *Purified Protein Derivative* |
| PT | Prova Tuberculínica |
| QTF | Quantiferon TB Gold-In-Tube |
| RCEI | Razão custo-efetividade incremental |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TB | Tuberculose |
| TNF-α | Fator de necrose tumoral |
| UF | Unidades federadas |

**SUMÁRIO**


| | | |
|---|---|---|
| | **INTRODUÇÃO**……. | 19 |
| 1 | **REFERENCIAL TEÓRICO**…..... | 22 |
| 1.1 | **A Tuberculose no mundo e no Brasil**..... | 22 |
| 1.2 | **Agente etiológico**…..... | 25 |
| 1.3 | **Imunopatogênese da tuberculose**…… | 26 |
| 1.3.1 | Primo-infecção Tuberculosa…..... | 27 |
| 1.3.2 | Tuberculose Primária…….. | 27 |
| 1.3.3 | Tuberculose pós-Primária…..... | 27 |
| 1.3.4 | Infecção Latente Tuberculosa……. | 28 |
| 1.4 | **Atuação do sistema imunológico contra a MTB**..... | 28 |
| 1.5 | **Vacina BCG**…….. | 30 |
| 1.6 | **Identificação de indivíduos com risco para a ILTB e para a Tuberculose**..... | 30 |
| 1.6.1 | A Infecção Latente Tuberculosa (ILTB) em profissionais de saúde..... | 31 |
| 1.6.2 | Fatores de risco para a ILTB em profissionais de saúde..... | 32 |
| 1.7 | **Diagnóstico da Infecção Latente Tuberculosa (ILTB)** ..... | 33 |
| 1.7.1 | Diferenciação entre ILTB e doença tuberculosa..... | 33 |
| 1.7.2 | Prova Tuberculínica…… | 34 |
| 1.7.3 | Ensaios de Liberação de Interferon-gama (IFN-γ) ..... | 35 |
| 1.7.4 | Exame Radiológico……. | 36 |
| 1.8 | **Tratamento da Infecção Latente Tuberculosa (ILTB)** ..... | 37 |
| 1.8.1 | Esquema terapêutico…..... | 37 |
| 1.8.1.1 | Isoniazida (INH)..... | 37 |

1.8.2 Efeitos adversos de drogas utilizadas no tratamento da ILTB..... 37

1.8.3 Aderência ao tratamento da ILTB..... 38

1.9 **Avaliação Econômica em Saúde**…….. 39

1.9.1 Análise de custo-efetividade (ACE) ..... 40

1.9.2 Análise de Sensibilidade (AS) ..... 42

2 **JUSTIFICATIVA**……. 43

3 **OBJETIVOS**……. 45

3.1 **Objetivo Geral**…….. 45

3.2 **Objetivos Específicos**…… 45

4 **MATERIAL E MÉTODO**…..... 46

4.1 **Primeira Parte do Estudo**……..... 46

4.1.1 Custos da PT e do Quantiferon-TB Gold-in-Tube 46

4.1.2 Estrutura do Modelo…..... 47

4.1.3 Pressupostos do Modelo 48

4.1.4 Parâmetros do Modelo…..... 49

4.1.4.1 Parâmetros clínicos e epidemiológicos…..... 50

4.1.4.2 Parâmetros de acurácia dos testes..... 51

4.1.4.3 Parâmetros de Custos…….. 53

4.1.5 Razão de custo-efetividade incremental..... 58

4.1.6 Análise de Sensibilidade…..... 58

4.1.7 Aspectos Éticos…..... 59

4.2 **Segunda Parte do Estudo**…..……..... 60

4.2.1 Local e Delineamento do Estudo..... 60

4.2.2 População do Estudo..... 60

4.2.3 Variáveis..... 60

4.2.4 QTF-GIT..... 61

4.2.5 Análise Estatística..... 62

4.2.6 Aprovação no Comitê de Ética..... 62

5 **RESULTADOS E DISCUSSÃO**…….. 63

5.1 **Resultados da Primeira Parte**..... 63

5.1.1 Cálculo de custos diretos..... 63

5.1.2 Caso de Referência: considerando como medida de desfecho número de indivíduos corretamente classificados pelos testes..... 79

5.1.3 Caso de Referência: considerando como medida de desfecho número de casos evitados de tuberculose ativa..... 80

5.1.4 Análise de Sensibilidade..... 82

5.2 **Discussão - Primeira Parte**..... 88

5.3 **Resultados da Segunda Parte**..... 91

5.3.1 Infecção Latente Tuberculosa (ILTB) entre profissionais de saúde da atenção básica em cidades de cinco regiões brasileiras..... 91

5.3.2 Variáveis analisadas na dimensão de características individuais..... 92

5.3.3 Variáveis analisadas na dimensão de características ocupacionais..... 94

5.3.4 Análise de regressão logística simples da dimensão de características individuais (variáveis do Nível 1) e presença de ILTB em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil..... 95

5.3.5 Análise de regressão logística simples da dimensão de características ocupacionais (variáveis do Nível 2) e presença de ILTB em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil..... 96

5.3.6 Modelo Final da análise de regressão logística multivariável hierarquizada, em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil..... 97

5.4 **Discussão - Segunda Parte**..... 98

**CONCLUSÃO**…..... 101

**REFERÊNCIAS** ..... 102

**APÊNDICE A** - Custo-efetividade da prova tuberculínica versus QuantiFERON®-TB Gold- In-Tube no diagnóstico e tratamento da infecção latente tuberculosa em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil..... 119

**APÊNDICE B -** Tabagismo e Infecção Latente Tuberculosa em Profissionais de saúde da Atenção Básica no Brasil..... 155

**APÊNDICE C -** Itens de custo, códigos e respectivos valores em reais na tabela de reembolso de procedimentos do SIGTAP..... 176

**APÊNDICE D -** Itens de custo, fontes e respectivos valores em reais segundo o SIH/SUS e PNCT..... 177

**APÊNDICE E -** Itens de custo referentes ao diagnóstico e ao tratamento da ILTB..... 178

**APÊNDICE F -** Itens de custo referentes ao tratamento da TB..... 179

**ANEXO A -** Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa..... 180

**ANEXO B -** Aprovação do Ministério da Saúde..... 181

**ANEXO C -** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... 182

**ANEXO D –** Instrumento para Coleta de Dados..... 183

## INTRODUÇÃO

Apesar da tuberculose (TB) ser uma das mais importantes causas de morbimortalidade no mundo[1], e afetar desproporcionalmente países de baixa e de média renda[2], continua sendo um problema negligenciado nos países em desenvolvimento, em que as condições socioeconômicas e sanitárias favorecem à sua disseminação.

Estima-se que um terço da população mundial, cerca de dois bilhões de pessoas, esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e que, em sua maior parte, esta infecção permaneça latente em indivíduos cujo sistema imunológico se mostre competente[3,4]. Embora indivíduos com a infecção latente tuberculosa (ILTB) sejam assintomáticos, apresentam maior risco de evolução para a doença ativa e de perpetuar a transmissão. Aproximadamente 5 a 10% das pessoas infectadas irão desenvolver a doença ativa caso não recebam tratamento adequado para a ILTB[5], sendo que dois milhões de pessoas morrem a cada ano de TB ativa, apesar da existência de tratamentos eficazes tanto para a ILTB quanto para doença ativa[6]. Observa-se, então, que as principais dificuldades consistem na identificação dos indivíduos sob risco de desenvolver a TB e na minimização deste risco.

Dentre os grupos que apresentam risco elevado para a infecção, os profissionais da área da saúde são um dos mais vulneráveis[7]. O CDC (do inglês *Centers for Disease Control and Prevention)* recomenda uma estratégia específica para prevenir a transmissão da TB em serviços de saúde, que envolve rotineiramente o rastreio da ILTB em profissionais de saúde utilizando a prova tuberculínica (PT) e a administração do tratamento com isoniazida, caso o teste seja positivo[8].

No Brasil, país que ocupa o 15º lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de TB no mundo[9], o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) elaborou o manual de recomendações para controle da TB e incluiu os profissionais de saúde na categoria de maior risco devido à exposição ocupacional à infecção por MTB[10].

A maioria das evidências que sugerem o caráter ocupacional da doença provém de estudos que avaliam a infecção tuberculosa por meio da PT e da ocorrência de casos de tuberculose em profissionais de saúde, cujas atividades os colocam em contato com pacientes portadores da doença, ou materiais e procedimentos de risco[11].

A PT, utilizada há mais de um século como método padrão para diagnosticar a ILTB, consiste na inoculação intradérmica de um derivado proteico do MTB para medir a resposta imune celular a estes antígenos. No Brasil, a tuberculina usada é o *PPD-RT 23* (do inglês

*Purified Protein Derivative)*, na dose de 0,1ml, que contém 2UT –unidades de tuberculina e guarda equivalência biológica com 5UT de *PPD-S*, utilizada em outros países[10].

Embora a PT seja um teste de simples execução e exija pouca infraestrutura laboratorial, apresenta limitações tais como presença de resultados falso-positivos observados em populações previamente vacinadas com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) ou infectadas por Micobactérias Não-Tuberculosas (MNTB). Além disso, existe a necessidade de comparecimento ao serviço de saúde duas vezes; uma para a aplicação intradérmica da tuberculina; e outra para a leitura do diâmetro do endurado, cujo resultado é obtido 48 a 72 horas após a aplicação do teste e carece de equipe treinada. Outro problema se deve aos testes seriados, que podem resultar em uma 2ª PT falso-positiva, uma vez que a primeira aplicação de tuberculina pode estimular células de memória a produzir uma resposta, fenômeno conhecido como efeito *booster*[12-15].

Na busca de superar estas limitações, testes *in vitro* utilizando sangue total foram desenvolvidos para auxiliar o diagnóstico da ILTB, revelando-se muito promissores em pesquisas que englobam a ILTB e sua epidemiologia, assim como na doença ativa[16,17]. Estes testes são conhecidos como *IGRA* (do inglês *Interferon-gamma release assays*) porque avaliam a secreção do *Interferon-gama* (IFN-γ) por células T circulantes quando estimuladas *ex vivo* com antígenos específicos do MTB (ESAT-6 e CFP-10). Os IGRA têm apresentado maior sensibilidade e maior especificidade que a PT na identificação da infecção latente pelo MTB e na TB ativa[18-20].

Estudo realizado por Schablon et al.[21] identificou que a inserção do QTF-GIT para triagem dos contatos com os casos índices de TB ativa reduz o número de exames de raio-X e a quantidade de quimioterapia preventiva necessária quando comparado à PT, originando redução dos custos. Mesmo com a demanda de infraestrutura laboratorial, equipamentos e insumos dispendiosos, o teste tem sido avaliado como custo-efetivo e incorporado às diretrizes de países desenvolvidos[22,23]

É notório que a introdução de IGRA tem avançado significativamente no diagnóstico da tuberculose e tem sido recomendada nos últimos anos como potencial substituto para a PT[23,24]. O *CDC* recomenda o uso do *IGRA* em todas as circunstâncias em que a PT é atualmente utilizada, inclusive nos profissionais de saúde[24]. Em contraste, *guideline* europeu publicado pelo *NICE* (do inglês *National Institute for Health and Clinical Excellence),* em 2006, no Reino Unido, recomenda seu uso como um teste sequencial, com sua realização restrita aos indivíduos em risco de ILTB e que apresentam um resultado positivo de PT[25]. Estas considerações são baseadas principalmente em estudos de custo-efetividade[22,26] que

apontam a utilização do IGRA em indivíduos que tem um resultado positivo de PT como estratégia mais custo-efetiva para rastreio de contatos adultos e de indivíduos provenientes de países de alta prevalência de infecção latente tuberculosa. Não obstante, foi confirmado que o uso adicional do QTF-GIT faria reduzir significativamente o número de indicações de quimioprofilaxia em casos que nunca foram infectados, e que a utilização adicional do QTF-GIT é a opção mais custo-efetiva, embora apresente custo unitário relativamente elevado[26].

O QTF-GIT é utilizado nos países desenvolvidos e já está padronizado no Brasil. Em 2010, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) liberou sua comercialização e uso através da DOU nº 59 em 29/03/2010 conforme resolução RE nº 1343.

Apesar disso, há uma escassez de estudos econômicos avaliando estes testes em países com alta carga de tuberculose e ampla cobertura pela BCG, como o Brasil, principalmente em em populações específicas como profissionais de saúde. Apenas um estudo sobre essa temática foi publicado recentemente no país, com abordagem sobre o custo-efetividade do QTF-GIT *versus* a PT convencional no diagnóstico de ILTB em contatos de caso de tuberculose, cujo resultado apresentou a PT no ponto de corte 10mm como estratégia mais custo-efetiva[27].

Diante do exposto, é importante realizar um estudo de custo-efetividade do QTF-GIT *versus* a PT convencional no diagnóstico da ILTB em profissionais de saúde atuantes na atenção básica, sob a perspectiva do SUS.

# 1 **REFERENCIAL TEÓRICO**

## 1.1 **A tuberculose no mundo e no Brasil**

A tuberculose (TB), doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis (MTB)* ou, como também é conhecido, Bacilo de Koch, representa um desafio de saúde pública no mundo e no Brasil. Com o advento da epidemia de *AIDS* (do inglês *Acquired Immune Deficiency Syndrome)* a partir de 1981, e o surgimento de focos de TB multirresistente, o perfil epidemiológico da TB tem se alterado, o que resultou na elevação da morbidade e da mortalidade mundial[28].

Em 1993, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a TB como emergência sanitária em todo o mundo[29]. Segundo estimativas da OMS, há cerca de 2 bilhões de pessoas infectadas no mundo e, dessas, cerca de 8 milhões adoecerão e 2 milhões morrerão anualmente. Além disso, aproximadamente 95% dos casos novos e 98% de mortes sucedem em países em desenvolvimento, onde o acesso ao serviço de saúde é mais problemático e a AIDS é mais frequente[30,31].

Em 2000, foi estabelecida a Parceria Global de Combate à Tuberculose (do inglês *Global Partnership to Stop TB*), que abrange várias organizações de âmbito internacional, em que foram abordadas estratégias de controle da TB, tais como o *DOTS* (do inglês *Directly Observed Therapy Short-Course*), o controle da multirresistência à medicamentos, a investigação sobre novas vacinas, sobre as novas tecnologias diagnósticas e sobre os fármacos [32,33].

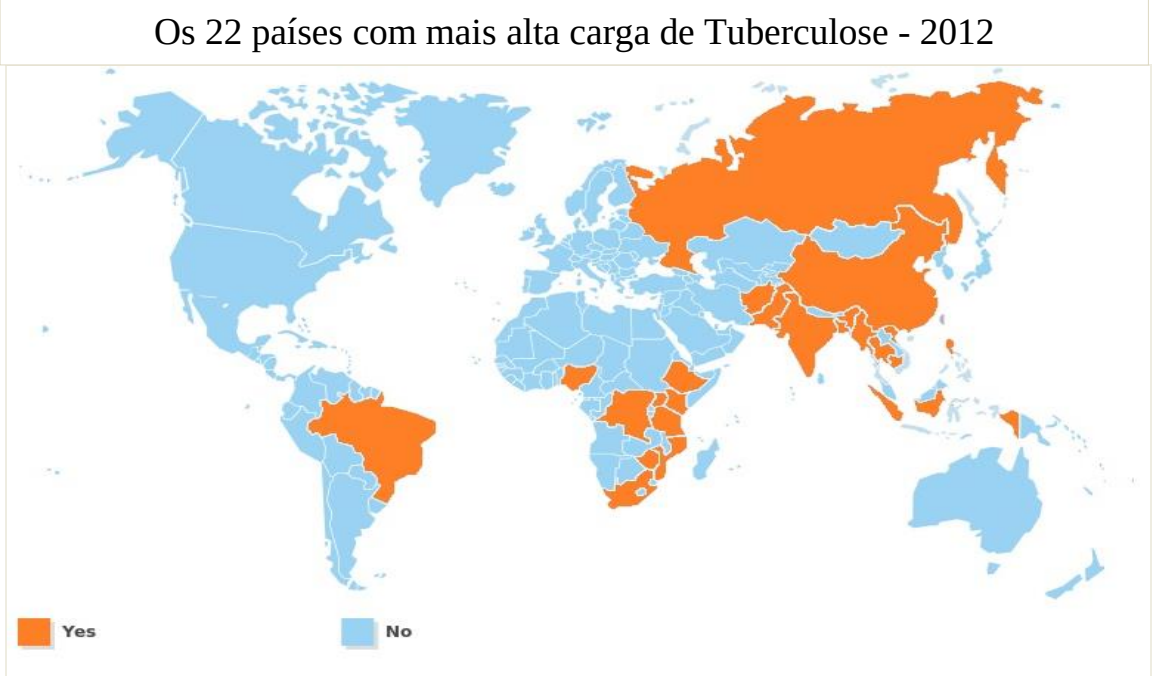
No Brasil, em 2011, dados do Ministério da Saúde (MS) apontaram que os casos de TB foram inferiores a 70 mil. O número de casos registrados em 2011 apresentou uma queda de 3,54% em relação ao ano anterior, sendo 71.790 (2010) contra 69.245 (2011). Na última década, o país registrou queda de 15,9% na taxa de incidência por TB. Em 2011, foram registrados 36 casos da doença para cada 100 mil habitantes, contra 42,8 casos em 2001. Com relação aos óbitos, a redução foi ainda maior: a taxa de mortalidade caiu 22,6% em uma década. O país registrou 3,1 óbitos para cada grupo de 100 mil habitantes em 2001, passando para 2,4 em 2010[34,35].

Apesar da diminuição recente do número de casos, o Brasil persiste figurando entre os 22 países, priorizados pela OMS, que concentram 80% de TB no mundo[36]. Atualmente, o Brasil ocupa a 17ª posição em relação ao número de casos, e a 111ª em relação ao coeficiente de incidência (CI)[36]. A doença ainda se constitui em uma preocupação para as autoridades de

saúde, representando a quarta causa de óbitos por doenças infecciosas e a primeira entre pacientes com AIDS[36].

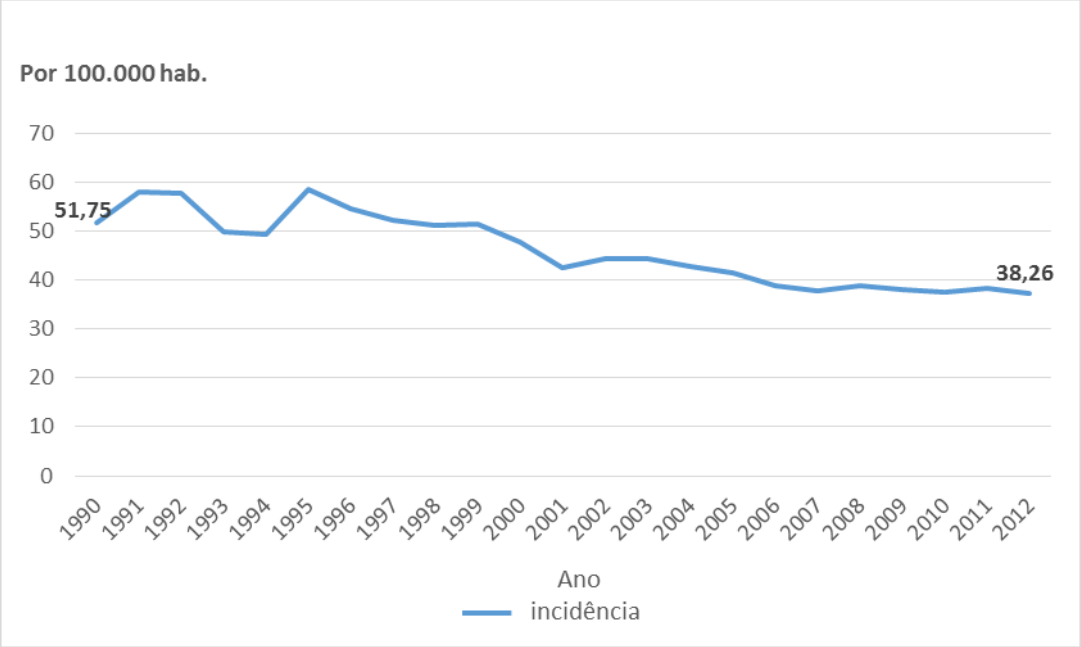
Tais dados ressaltam a importância da TB no Brasil no que diz respeito à morbimortalidade e robustecem a necessidade de ampliar o diagnóstico precoce e correto da doença, assim como proporcionar o tratamento apropriado. A distribuição da TB no mundo e as taxas de incidência no Brasil podem ser observadas nas figuras 01, 02, 03 e 04.

Figura 1 – Mapa de distribuição da tuberculose no mundo.



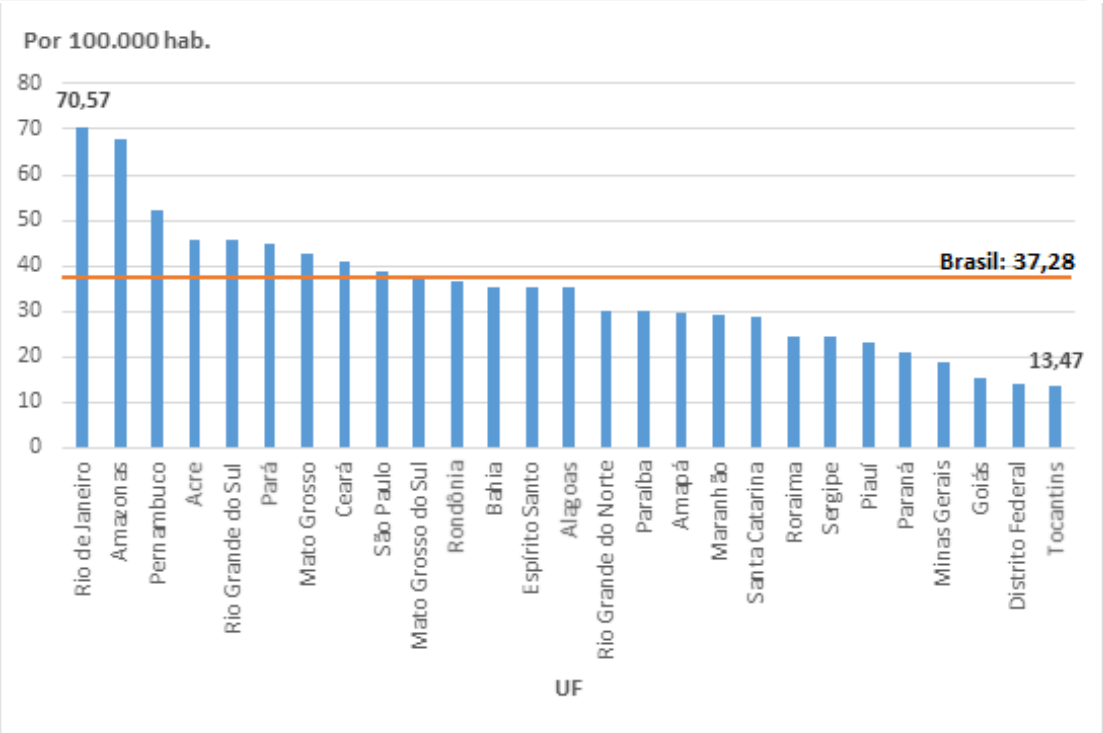

Fonte: Organização Mundial de Saúde, Relatório Global da Tuberculose 2012

Figura 2 – Taxa de incidência da tuberculose no Brasil, 1990 a 2012.



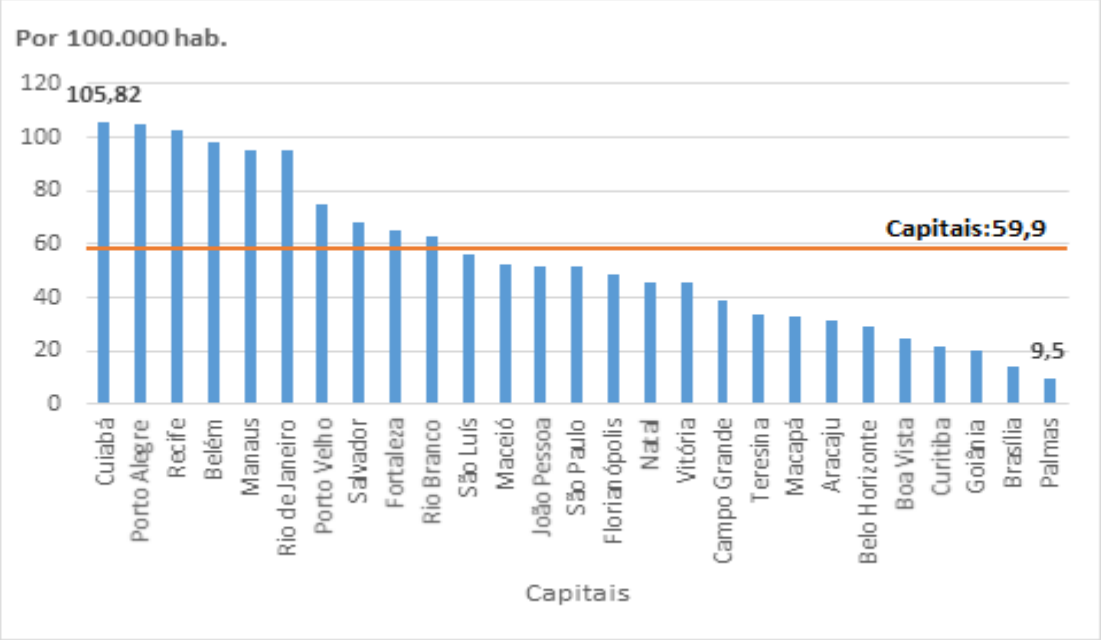

Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS): Até 1997: Boletins de notificação semanal. A partir de 1998: Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan.

Figura 3 – Taxa de incidência da tuberculose por Unidades de Federação, Brasil, 2012.




Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS): Até 1997: Boletins de notificação semanal. A partir de 1998: Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan.

Figura 4 – Taxa de incidência da tuberculose por Capitais, Brasil, 2012.




Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS): Até 1997: Boletins de notificação semanal. A partir de 1998: Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan.

## 1.2 **Agente etiológico**

O agente etiológico da TB é o *Mycobacterium tuberculosis (MTB)*, um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), identificado pelo médico e cientista alemão Robert Koch em 1882[37]. Um dos aspectos mais notáveis do MTB é a sua capacidade de gerar uma infecção latente tuberculosa (ILTB)[38]. O bacilo pertence ao complexo *tuberculosis* (*M. bovis, M. microti, M. africanum, M. canetti*) da família *Mycobacteriaceae*, e consiste em um patógeno intracelular facultativo, aeróbio obrigatório com multiplicação lenta, dispondo de um envelope constituído por membrana plasmática, cápsula e parede celular[39]. A cápsula possui elevado teor lipídico e a parede celular é importante para a viabilidade do bacilo, uma vez que proporciona proteção a agentes químicos, resistência à desidratação, e a sobrevivência por anos no granuloma desenvolvido no hospedeiro. O bacilo possui muitos antígenos capazes de induzir diferentes respostas imunológicas[40].

Dentre esses antígenos, há *CFP-10* (do inglês C*ulture Filtrate Proteins* 10 KDa) e ESAT-6 (do inglês *Early Secreted Antigenic Target* 6 KDa), codificados na região de diferença (RD-1) do gene de espécies do complexo *Mycobacterium tuberculosis* e que não são se encontram na cepa vacinal do *Mycobacterium bovis* (BCG) ou em outras espécies de

micobactérias do meio ambiente exceto *Mycobacterium (M) kansasii, M. marinum* e *M.szulgai*[41].

Os antígenos CFP-10 e ESAT-6 são utilizados em testes imunodiagnósticos como *QuantiFERON®-TB Gold-In-Tube* e ELISPOT[42].

## 1.3 **Imunopatogênese da tuberculose**

O controle imunológico da TB se inicia com a imunidade inata, por meio de barreiras físicas e pela ação dos macrófagos e células dendríticas[30]. Além disso, a TB está relacionada com hipersensibilidade tardia mediada por células T e é marcada pela gênese de granuloma nos tecidos infectados. Diante de tais fatos, a exposição do indivíduo à infecção pelo MTB pode resultar em três ações: a) eliminação do bacilo pelo hospedeiro através das barreiras físicas do sistema respiratório; b) controle da infecção com a formação de granulomas, os quais podem persistir por décadas nas lesões, acarretando a ILTB; e c) desenvolvimento da doença ativa que ocorre, em geral, com o rompimento do granuloma[39].

A transmissão da MTB ocorre essencialmente por via inalatória e atinge principalmente os pulmões, podendo alcançar outros órgãos e tecidos. Entre os indivíduos que apresentam TB, 90% são casos da doença na forma pulmonar, e, destes, 60% são bacilíferos, isto é, expelem bacilos pela tosse, fala ou espirro por apresentar alta carga bacteriana, constituindo-se fonte de contaminação[10].

Os indivíduos saudáveis expostos ao bacilo, em sua maior parte, são capazes de combater a doença através do sistema imune, mas em alguns a infecção continua latente e assintomática, podendo perdurar por longo tempo ou ser reativada e transformada em TB ativa. Os principais sintomas da doença ativa consistem em tosse por mais de duas semanas, produção de escarro purulento, febre vespertina, sudorese noturna, cansaço, dor no peito, falta de apetite e emagrecimento[10].

O progresso da ILTB para a doença ativa pode estar relacionado a pacientes que apresentam condições imunossupressoras (coinfecção pelo HIV, doenças autoimunes, desnutrição, neoplasia, diabetes, insuficiência renal crônica, dentre outras), à utilização de tratamentos que intervenham na imunidade[43,44], a fatores socioeconômicos, à carga bacilar, ao tempo de exposição ao MTB e à virulência do bacilo[45].

### 1.3.1 Primo-infecção Tuberculosa

A primo-infecção ocorre quando um indivíduo recebe uma carga infecciosa de bacilos da TB pela primeira vez, e os bacilos alcançam o pulmão, localizando-se nos alvéolos da periferia pulmonar, desencadeando uma reação inflamatória e exsudativa do tipo inespecífica[46]. A primo-infecção tuberculosa, sem doença, denota que os bacilos se encontram presentes no organismo, mas o sistema imune os mantém sob controle.

### 1.3.2 Tuberculose Primária

A tuberculose primária ocorre durante uma primo-infecção. As barreiras físicas, a imunidade inata e a adaptativa atuam no mecanismo de defesa contra a micobactéria, estimulando os macrófagos a secretar e liberar citocinas quimiotáticas, interferon-gama (INF-γ) e fator de necrose tumoral (TNF-α), para atrair células T e formar granulomas estáveis que conterão a primoinfecção[40]. Entretanto, estima-se que a primo-infecção não é refreada em 5 % dos casos infectados, em virtude de imunidade celular deficiente, da virulência do bacilo e de alta carga infectante[47]. A evolução do complexo primário origina a tuberculose primária, cujo desenvolvimento ocorre no período dos primeiros cinco anos, após a primo-infecção[47.]

A TB primária pode evoluir tanto a partir do foco pulmonar, quanto do foco ganglionar ou, então, em consequência da disseminação linfo-hematogênica, que compromete não apenas os pulmões, mas órgãos como rins, cérebro, meninges, glândula suprarrenal e ossos[47].

### 1.3.3 Tuberculose pós-Primária

A tuberculose pós-primária ocorre no organismo que possui imunidade desenvolvida, seja pela infecção natural ou pela vacina BCG. Uma vez que o indivíduo se encontra infectado, pode vir a desenvolver a doença tuberculosa em qualquer momento da vida. Acredita-se que 5% dos primo-infectados adoecerão tardiamente em virtude do recrudescimento de algum foco já existente no seu organismo (reativação endógena). Pode ocorrer, ainda, uma nova exposição a cepas bacilares mais virulentas e resistentes à resposta imunológica desencadeada pelo hospedeiro (reativação exógena)[47]. É caracterizada pela formação de novos granulomas através do arranjo nodular de macrófagos, macrófagos modificados (células epitelióides e células gigantes), linfócitos e fibroblastos, e pela

hipersensibilidade tardia, culminando em fibrose e cavitação, além de uma forma peculiar de necrose no centro do granuloma, denominada necrose caseosa[48].

O quadro clínico não exibe sintomas característicos, observando-se, geralmente, comprometimento do estado geral, febre baixa vespertina com sudorese, inapetência e emagrecimento. Em casos de TB pulmonar, pode-se observar dor torácica e tosse produtiva, acompanhada ou não de escarros hemoptóicos. Por constituírem a principal fonte de infecção, os indivíduos bacilíferos devem ser detectados precocemente e tratados corretamente, visando interromper a cadeia de transmissão da doença.

### 1.3.4 Infecção Latente Tuberculosa

A infecção latente tuberculosa (ILTB) pode ser conceituada como uma síndrome clínica ocasionada pela exposição ao MTB, seguida de infecção constatada por PT ou IGRA positivo, mas desprovida de sinais e sintomas clínicos e radiológicos de atividade de doença, uma vez que a proliferação da micobactéria é controlada pela resposta imunológica eficaz. Embora a micobactéria possa continuar em estado de latência por longo tempo ou no decorrer de toda a vida do indivíduo, e ocorra redução do metabolismo bacteriano pela formação de granulomas, os bacilos se conservam viáveis, podendo ser reativados a qualquer instante[30].

## 1.4 **Atuação do sistema imunológico contra a *MTB***

Devido à constante exposição do sistema respiratório a potenciais bacilos existentes no ar, mecanismos inespecíficos de contenção foram desenvolvidos, de modo que a maioria dos bacilos aspirados é debelada na porta de entrada. Caso alguns bacilos ultrapassem essa barreira física de contenção e atinjam os pulmões, os mecanismos alveolares serão desencadeados, com ativação dos macrófagos para ações fagocitárias[49].

No entanto, o fato de alguns bacilos apresentarem resistência faz com que eles se multipliquem, e leva à gênese do complexo de Gohn, também denominado cancro de inoculação, através do qual ocorrem a disseminação linfática e a inflamação do gânglio regional, compondo o complexo primário. Uma vez que os bacilos se dissipam através da via sanguínea, outros órgãos são alcançados, o que permite o surgimento da imunidade adquirida ou adaptativa. Esse mecanismo de defesa do organismo atuará de modo específico no combate ao MTB[50].

A proteção contra a infecção tuberculosa é realizada fundamentalmente pela interação entre macrófagos e linfócitos T. O MTB é fagocitado pelos macrófagos e pelas células dendríticas que, após realizarem a destruição e processamento dos componentes do bacilo, apresentam aos linfócitos seus principais antígenos no contexto de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade tipos I e II[51]. Além disso, essas células realizam a apresentação antigênica que irá favorecer uma sucessão de atividades biológicas nos linfócitos. Entre essas atividades, destaca-se a secreção de citocinas (por exemplo, IFN-γ), responsável pela ativação de outros macrófagos e, consequentemente, pelo maior êxito contra MTB. Todavia, os macrófagos também podem refugiar os bacilos, possibilitando sua multiplicação intracelular, conferindo-lhes proteção dos mecanismos externos de eliminação e favorecendo a ILTB ou doença ativa[52,53].

Um dos mecanismos utilizados pelos macrófagos contra o MTB consiste na apoptose, o que contribuirá para a eliminação do bacilo. Outro mecanismo realizado por macrófagos mais ativados corresponde à fagocitose. Ocorre, então, um aumento da expressão de enzimas pelos macrófagos ativados, como a inducible nitric oxide synthase (iNOS), que secreta o radical livre óxido nítrico, altamente tóxico para o MTB[54]. A imunidade protetora contra o bacilo será realizada de forma fundamental por dois tipos de linfócitos: as células T CD4+ auxiliares, que irão atuar na secreção de citocinas essenciais contra o MTB; e as células T CD8+ citotóxicas que apresentam grânulos citotóxicos que atuarão no combate ao bacilo. As células T CD4+ que secretam IL-2, IL-12, IL-18, TNF-α, TNF-β e IFN-γ são denominadas Th1 e as células T CD4+ que secretam IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13 são denominadas Th2. A imunidade humoral é realizada pela diferenciação dos linfócitos B, após serem estimulados pela células Th2[55]. O TNF-α, secretado principalmente por macrófagos ativados, consiste em outra citocina importante que atuará na proteção e na patogenicidade da TB por meio da constituição de granuloma, onde ocorrem as ações biológicas da TB[56]. O risco de reativar a tuberculose latente aumenta quando ocorre o bloqueio das ações do TNF-α, enquanto que as alterações sistêmicas observadas na TB são favorecidas pela ativação da citocina. Uma vez que o TNF-α é uma citocina secretada pelas células T CD4+, o desenvolvimento de doença ativa é favorecido pela frequência aumentada dessas células[57].

## 1.5 **Vacina BCG**

A vacinação com o BCG, vacina atenuada de *M. bovis*, tem sido utilizada, há quase um século, para aprimorar a proteção contra a TB, sendo uma das vacinas mais usadas mundialmente. Essa prática ainda é considerada uma estratégia importante nos países com uma elevada carga de TB, como o Brasil, por induzir resposta imunológica protetora em crianças contra formas graves e fatais da doença[58].

Entretanto, a proteção contra a forma pulmonar e outras formas comuns em adultos é bastante variável. A eficácia variável da vacina BCG é atribuída a diversos fatores, tais como a linhagem da vacina, as mutações na cepa vacinal, a dose e o método de administração da vacina, redução da capacidade de resposta do imunizado à vacinação por aspectos genéticos e nutricionais do hospedeiro e exposição à micobactérias ambientais. Outro fator que deve ser considerado é a redução da resposta imunológica específica com o avanço da idade[59,60,61,62]. Além disso, há uma potencial interferência da vacina BCG com a resposta da prova tuberculínica. Não obstante, uma comparação genética dos diversos BCG utilizados no mundo, mostrou que cada vacina BCG ultimamente em uso é distinta[62]. Apesar dessas contradições, a vacina BCG apresenta vantagens que consistem na proteção, durante a infância, contra as manifestações graves da TB como a meningite, a TB miliar e a morte, e seu baixo custo[60].

Segundo a recomendação do CDC, os profissionais da área da saúde que se encontram frequentemente expostos à infecção pelo MTB por exercerem atividades em ambientes onde há pacientes com TB, devem ser vacinados com BCG[58]. A despeito disso, é importante ressaltar que a vacinação com o BCG não impede a infecção primária e nem a reativação de infecção pulmonar latente, que é a principal fonte de disseminação bacilar na comunidade[63].

O impacto da vacinação com BCG na transmissão de MTB é, portanto, limitado, e os profissionais de saúde considerados para tal procedimento devem ser aconselhados sobre os riscos e benefícios associados à vacinação com BCG e ao tratamento da ILTB.

## 1.6 **Identificação de indivíduos com risco para a ILTB e para a Tuberculose**

O uso de testes diagnósticos que possibilitam a identificação, avaliação e tratamento de indivíduos que se encontram sob alto risco para a ILTB ou para desenvolvimento da doença

ativa, quando infectados pela MTB, consiste em uma estratégia essencial de controle e prevenção da TB.

A identificação de indivíduos com ILTB é importante para o controle e eliminação da doença ativa, uma vez que o tratamento da infecção latente pode impedir as pessoas infectadas de desenvolver a doença tuberculosa e, consequentemente, interromper a disseminação da TB[64].

Apesar de um terço da população mundial estar infectada pelo MTB, a realização de testes diagnósticos deve ser direcionada a grupos de alto risco, seguida de um plano adequado para acompanhamento do indivíduo, com avaliação médica e tratamento. O uso focado de testes diagnósticos apenas nos grupos de alto risco, com o objetivo de se tratar a ILTB, caso seja detectada, visa uma relação favorável de custo-efetividade, evitando tratamentos desnecessários[64]. Entre os grupos de alto risco para a ILTB e para a doença ativa, destacam-se os profissionais de saúde que atuam na assistência de pacientes tuberculosos e em ambientes de saúde com alta carga do bacilo e que, por apresentarem alta exposição à infecção pelo MTB, representam um dos grupos de risco mais vulneráveis.

### 1.6.1 A Infecção Latente Tuberculosa (ILTB) em profissionais de saúde

Os profissionais de saúde correspondem a um dos grupos que apresentam risco elevado para a ILTB[7].

No Brasil, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) elaborou o manual de recomendações para controle da TB e incluiu os profissionais de saúde na categoria de maior risco devido à exposição ocupacional à infecção por MTB, pois a identificação e o tratamento de pessoas em maior risco de desenvolver a doença ativa contribuirão para a eliminação da TB[10].

A avaliação da ILTB através da PT e o surgimento de casos de tuberculose em profissionais de saúde que desempenham atividades em contato com pacientes de TB, com materiais ou procedimentos de risco têm apresentado evidências que contribuem para o caráter ocupacional da doença[11]. Um fator que explica essas evidências é a integração do controle da TB com a atenção básica, incluindo o Programa de Agentes Comunitários de Saúde (PACS) e a Estratégia de Saúde da Família (ESF) para garantir a efetiva ampliação do acesso ao diagnóstico e tratamento. Dados do MS revelam que, em 2011, foram notificados 56,3% dos casos de TB na Atenção Básica, sendo que, em 2001, era 25,2% [35]. Além disso, a Estratégia de Saúde da Família tem sido ampliada de forma significativa no Brasil.

Devido à atenção básica (AB) ser essencial como porta de entrada aos serviços de saúde, a parceria entre os Programas de Controle da Tuberculose (PCT) e gerências da AB, agregará no cotidiano da gestão e impactará os territórios, uma vez que sua visão holística sobre o processo saúde/doença é crucial na problemática da TB.

Diante de tais fatos, a identificação da ILTB nos profissionais de saúde, assim como o tratamento da infecção latente, é extremamente relevante para o controle e combate da TB.

### 1.6.2 Fatores de risco para a ILTB em profissionais de saúde

No Brasil, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) inclui os profissionais de saúde na categoria de maior risco[10], devido à sua exposição ocupacional[8] e, à semelhança das associações médicas[65] e da Organização Mundial de Saúde (OMS)[66], recomenda medidas que podem reduzir o risco de transmissão nos centros de diagnóstico e tratamento da tuberculose (TB) no país. De acordo com alguns estudos, fatores como o uso de máscaras, o tempo de serviço em ambiente de risco e a categoria profissional devem ser levados em consideração no processo de transmissão da doença. Além disso, mostram que o risco de adquirir a TB se apresenta maior entre os profissionais de saúde que prestam serviços na assistência[11,67].

A descoberta de uma nova tecnologia diagnóstica, os testes de detecção do interferon gama (Quantiferon-TB Gold-IN-Tube - QTF-GIT), por apresentar elevadas sensibilidade e especificidade, e diferenciar a ILTB da resposta imune à vacinação e da infecção por MNTB[68-70], tem colaborado para o avanço das pesquisas em grupos com risco potencial para o adoecimento por tuberculose, permitindo estudos de avaliação do risco de ILTB entre profissionais de saúde.

Recentemente, estudos têm mostrado associação entre o hábito de tabagismo e a TB, após o ajuste para outros fatores de risco[71-73]. O tabagismo ativo tem sido apontado como fator responsável por mais de 20% dos casos novos da doença nos 22 países que apresentam maior carga de TB, incluindo o Brasil[74]. O hábito de tabagismo também tem sido associado com a Infecção Latente Tuberculosa (ILTB)[75,76].

No entanto, a associação entre o hábito de tabagismo e a ILTB em profissionais de saúde, dentre os quais a categoria da Enfermagem, ainda precisa ser avaliada, principalmente no cenário da atenção básica. Estima-se que no mundo existam cerca de 17,3 milhões de enfermeiros, constituindo-se no maior grupo de profissionais da saúde[77]. Outro

aspecto que deve ser considerado é que os profissionais de Enfermagem convivem com doentes fontes e alvos de infecção, especialmente àqueles envolvidos no contato direto com o paciente portador de tuberculose. A avaliação desses profissionais é importante para detecção precoce da ILTB, a qual depois de diagnosticada e tratada reduz significativamente o risco de progressão para adoecimento[78-81].

## 1.7 **Diagnóstico da Infecção Latente Tuberculosa (ILTB)**

O diagnóstico da ILTB é baseado em informações obtidas a partir do histórico médico, resultados de testes diagnósticos, radiografia de tórax, exames físicos e, em certas circunstâncias, exames de escarro[64]. A presença de TB ativa deve ser excluída antes de iniciar o tratamento para ILTB, a fim de evitar tratamento inadequado e desenvolvimento de resistência às drogas.

Atualmente, existem dois testes diagnósticos para a detecção de ILTB nos Estados Unidos : a PT e os ensaios de liberação de interferon-gama (IGRA). Dentre os IGRA, dois se encontram comercialmente disponíveis nos Estados Unidos: o QuantiFERON®-TB (QTF) e o T-SPOT.TB®.

### 1.7.1 Diferenciação entre ILTB e doença tuberculosa

A ILTB consiste em uma infecção assintomática, com radiografia tipicamente normal, baciloscopia e a cultura negativas, quando realizadas; ausência de transmissão bacilar para outros, PT ou IGRA positivos e cujo tratamento deve ser realizado visando prevenir a doença ativa. Diferentemente da ILTB, a doença tuberculosa pode acarretar um ou mais sintomas, como a tosse, febre vespertina, emagrecimento, sudorese noturna, dor no peito, fadiga e diminuição do apetite. A radiografia é tipicamente anormal, mas pode apresentar normalidade em casos avançados de imunossupressão ou TB extra-pulmonar. A baciloscopia e a cultura são positivas, porém podem ser negativas em casos de TB extra-pulmonar ou início de TB pulmonar. Podem transmitir bacilos para outros, apresentam PT ou IGRA positivos e o tratamento visa tratar a doença ativa.

### 1.7.2 Prova Tuberculínica

A PT, utilizada há mais de um século como método padrão para diagnosticar a ILTB, consiste na inoculação intradérmica de um derivado proteico do MTB para medir a resposta imune celular a estes antígenos. No Brasil, a tuberculina usada é o *PPD-RT 23* (do inglês *Purified Protein Derivative)*, aplicada por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1ml, que contém 2UT – unidades de tuberculina e guarda equivalência biológica com 5UT de *PPD-S*, utilizada em outros países[10].

Embora a PT seja um teste de simples execução e não exija infraestrutura laboratorial, apresenta limitações tais como presença de resultados falso-positivos observados em populações previamente vacinadas com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) ou infectadas por Micobactérias Não-Tuberculosas (MNTB). Além disso, existe a necessidade de comparecimento ao serviço de saúde duas vezes; sendo uma para a aplicação intradérmica da tuberculina; e outra para a leitura do diâmetro endurado, cujo resultado é obtido 48 a 72 horas após a aplicação do teste e carece de equipe treinada. Outro problema se deve aos testes seriados, que podem resultar em uma 2ª PT falso-positiva, uma vez que a primeira aplicação de tuberculina pode estimular células de memória a produzir uma resposta, fenômeno conhecido como efeito *booster* [12-15].

Os resultados da PT são considerados na indicação do tratamento para a ILTB. Estes resultados são baseados no ponto de corte do teste, sendo classificados em grupos de maior risco e de moderado risco, se PT ≥ 5 mm; grupos de maior risco, de moderado risco e de menor risco, se PT ≥10 mm; ou grupos de maior risco, quando há conversão da PT, ou seja, a segunda PT apresenta um incremento de 10 mm em relação à 1ª PT [10].

Os profissionais de saúde se encontram na categoria de maior risco, quando há conversão da PT[10]. Entretanto, em virtude da falta de informações com relação aos dados de conversão da PT nos profissionais de saúde, da elevada exposição ao MTB por esse grupo, e da recomendação do MS de tratar a ILTB quando a PT ≥ 5 mm, busca-se averiguar a presença da infecção latente nesses profissionais através de novos testes diagnósticos dotados de maior sensibilidade e especificidade, utilizando como parâmetro de comparação PT ≥ 5 mm e PT ≥ 10 mm.

1.7.3 Ensaios de Liberação de Interferon-gama (IFN-γ)

Os ensaios de liberação de *interferon-gama (IFN-γ)* surgiram na busca de superar as lacunas existentes na administração da PT e da necessidade de se obter resultados com maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico da ILTB, visando a aplicação de medidas profiláticas que evitem a progressão para a doença ativa. Existem dois tipos de IGRA: o QuantiFERON®-TB (QTF) e o T-SPOT.TB®.

O QTF foi o primeiro teste a ser aprovado pela *FDA* (do inglês *Food and Drug Administration),* em 2001, utilizando a tuberculina como antígeno principal. Entretanto, por apresentar as mesmas dificuldades quanto à especificidade e sensibilidade da PT, foi substituído pelo QTF-G, aprovado pela *FDA* em maio de 2005[82,83].

O QTF-G substituiu a tuberculina pelas *ESAT-6 (*do inglês *early secreted antigenic target* 6-kDa) e *CFP-10 (*do inglês *culture filtrate protein* 10-kDa), proteínas presentes em todos os MTB, que estimulam a liberação mensurável de IFN- γ na maioria dos indivíduos infectados, mas que se encontram ausentes das estirpes da vacina de BCG e da maioria de MNTB, o que possibilita ao QTF-G apresentar maior especificidade e sensibilidade em relação à PT[24]. Assim, o QTF-G foi indicado pelo CDC para ser usado em todas as circunstâncias em que a PT foi recomendada, incluindo os indivíduos com maior risco de progressão para doença ativa se infectados.

Apesar disso, as proteínas ESAT- 6 e CFP -10 estão presentes em algumas MNTB, tais como a *M. kansasii , M. szulgai , e M. marinum,* cuja sensibilização pode contribuir para a liberação de IFN-γ em resposta a estes antígenos e originar resultados de IGRA falso-positivos[84,85,86]. Para se obter respostas de IFN-γ mais acuradamente, há necessidade de uma amostra de sangue fresco contendo glóbulos brancos viáveis[6]. Este requisito limitou o uso do QTF-G, pois os profissionais treinados deveriam realizar os testes em poucas horas, após a coleta. Deste modo, visando superar esta limitação, foi criado o QuantiFERON®-TB Gold-In-Tube (QTF-GIT - Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Austrália).

O QTF– GIT, em outubro de 2007, tornou-se o terceiro IGRA aprovado pela FDA como um auxílio para o diagnóstico de infecção por MTB[87]. Consiste em um teste para diagnóstico *in vitro* que utiliza um *cocktail* de peptídios simulando as proteínas ESAT-6, CFP-10 e TB7.7(p4), contidos em tubos especiais utilizados na coleta de sangue para o teste, permitindo, assim, um teste mais direto de sangue fresco, a fim de estimular as células no sangue total heparinizado. O antígeno TB7.7 foi incorporado ao novo QuantiFERON-TB Gold In-Tube visando uma maior especificidade do teste (com introdução do sangue do

paciente diretamente em tubo a vácuo com antígenos prontos para a incubação)[13,88]. A detecção de IFN- γ pela técnica *ELISA* (do inglês *Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay*) é usada para identificar respostas *in vitro* a estes peptídios antigênicos, os quais estão associados à infecção por MTB.

O T-SPOT.TB® (Oxford Immunotec, Abingdon, Reino Unido), também conhecido como *ELISPOT* (do inglês E*nzyme Linked Immunospot Assay*), foi aprovado pela FDA[89] em junho de 2008, e utiliza a técnica de ELISPOT para avaliar o número de células mononucleares periféricas produtoras de IFN-γ quando também sensibilizadas com antígenos específicos.

Os IGRA têm demonstrado diversas vantagens importantes sobre a PT. Entre elas, destaca-se o fato de não ser influenciado pela vacinação prévia com BCG[84,90] e menos influenciado por infecção prévia por MNTB, o que confere elevada especificidade diagnóstica[85,90]. Outras vantagens consistem no resultado não estar sujeito ao viés do leitor e o teste ser realizado *ex vivo*, o que reduz o risco de efeitos adversos e elimina o efeito *booster*, típico da realização seriada do teste. Além disso, possuem vantagens operacionais, pois ao requerer apenas uma visita do paciente, o retorno dele para a leitura do teste não é necessário. Entre as desvantagens, destacam-se o custo elevado destes frente à PT, a necessidade de um laboratório bem equipado e de se realizar a coleta de sangue do paciente e subsequente manuseio cuidadoso para manutenção da viabilidade dos linfócitos[12,90,91]. Sabe-se, ainda, que o diagnóstico da ILTB requer a exclusão da doença ativa a partir de dados clínicos e exames complementares[92].

### 1.7.4 Exame Radiológico

As radiografias de tórax ajudam a diferenciar a ILTB da TB pulmonar em indivíduos com testes diagnósticos (PT ou IGRA) positivos para infecção por MTB. Por isso, devem ser solicitadas como parte de uma avaliação médica[10]. Uma vez que a tuberculose tenha sido excluída, o tratamento da ILTB deverá ser oferecido aos indivíduos, independentemente da sua idade, a menos que clinicamente contra-indicada[64].

## 1.8 **Tratamento da Infecção Latente Tuberculosa (ILTB)**

Há vários esquemas terapêuticos disponíveis para o tratamento da ILTB. Entretanto, no Brasil, o esquema recomendado é composto pelo fármaco isoniazida (INH), na dose de 5mg/kg a 10 mg/kg de peso até a dose máxima de 300mg/dia[10].

### 1.8.1 Esquema terapêutico

#### 1.8.1.1 Isoniazida (INH)

Há duas opções para o tratamento com INH: esquema de 9 meses e esquema de 6 meses. O esquema de 9 meses apresenta evidências de conferir maior proteção[93]. Já o esquema de 6 meses, por ser realizado em um período menor, pode resultar em maior aderência ao tratamento da ILTB pelos indivíduos infectados[64].

### 1.8.2 Efeitos adversos de drogas utilizadas no tratamento da ILTB

Alguns serviços de saúde possuem preocupações quanto ao tratamento de indivíduos para a ILTB. Em geral, essas preocupações estão relacionadas com a duração do tratamento e os potenciais efeitos colaterais da medicação. Tal como acontece com qualquer tipo de tratamento, os riscos e benefícios devem ser avaliados para cada indivíduo. A obtenção de uma história clínica detalhada e precisa, juntamente com a atualização de informações em intervalos freqüentes permitirá a identificação das pessoas que exigem um acompanhamento rigoroso, o que irá auxiliar na determinaçãodo curso de ação mais apropriado[64].

Possíveis efeitos adversos da INH

• elevação assintomática das concentrações das enzimas hepáticas em 10%-20% das pessoas que tomam INH, que geralmente retornam ao normal, mesmo com a continuidade do tratamento. Recomenda-se que a INH seja suspensaquando o nível de transaminase do paciente for 3 vezes o limite superior normal se associada a sintomas ou 5 vezes o limite superior normal, se o paciente está assintomático.

• hepatite clínica ocorre em cerca de 0,1% das pessoas que tomam isoniazida, e é mais comum quando a INH é combinada com outro agente hepatotóxico.

### 1.8.3 Aderência ao tratamento da ILTB

Muitas variáveis afetam a adesão do indivíduo infectado ao esquema terapêutico para o tratamento da ILTB. Episódios de falta de aderência devem ser reconhecidos e tratados logo que possível. Alguns exemplos de barreiras para a adesão estão relacionadas ao trabalho ( longo tempo de espera para consulta, horário de expediente inconveniente, comunicação complicada); ao indivíduo infectado (desinformação ou confusão sobre algumas questões, como - o significado do resultado da PT, os modos de transmissão e prevenção da tuberculose, exposição vs se tornar infectado, segurança da família e amigos em torno de alguém com ILTB, instabilidade residencial, falta de recursos financeiros, o fraco acesso aos cuidados de saúde, o estigma associado à tuberculose, condições médicas coexistentes, cultura e linguagem, as práticas religiosas (por exemplo , o jejum de alimentos)); e ao tratamento (a complexidade e duração do tratamento, efeitos colaterais dos medicamentos, a freqüência de visitas ao consultório)[64].

É válido ressaltar que todo esforço deve ser feito para assegurar a adesão ao tratamento da ILTB por um período, no mínimo, de 6 meses, principalmente quando os infectados são compostos por profissionais de saúde, grupo de alto risco para desenvolver a TB. Diante disso, a recomendação do tratamento para a ILTB por 6 meses deve ser preferida, pois além de possibilitar maior aderência ao tratamento da ILTB pelos indivíduos infectados, pode resultar em uma relação favorável de custo-efetividade.

## 1.9 **Avaliação Econômica em Saúde**

A avaliação econômica em saúde consiste em uma valiosa ferramenta para a tomada de decisão, uma vez que contribui com informação que possibilita comparar duas ou mais estratégias incluindo tanto os efeitos como os custos, em seus aspectos mais relevantes. Ela pode ser utilizada para avaliar produtos farmacêuticos, tecnologias diagnósticas ou dispositivos terapêuticos que, ao longo das últimas décadas, tem apresentado avanço nos sistemas de saúde em todas as partes do mundo[94].

A avaliação econômica em saúde para tecnologias se apresenta inserida no domínio da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), cuja finalidade consiste em avaliar continuamente as consequências a curto e a longo prazo do uso de uma determinada tecnologia ou de um grupo de tecnologias[95].

Atualmente, as tecnologias são imprescindíveis no sistema de saúde por representar benefícios significativos em muitas situações, sejam relacionadas à prevenção, à efeitos adversos reduzidos, à segurança ou aumento na qualidade de vida. Entretanto, o contexto em que se encontram inseridas apresentam recursos limitados, e faz com que a correta inclusão e propagação das tecnologias seja um desafio para todos os sistemas de saúde[96]. A escassez de recursos implica que as decisões referentes à adoção de tecnologias (produto ou processo) contemplem também o componente custo e não exclusivamente os componentes de eficácia, efetividade ou acurácia da tecnologia.

A análise econômica de tecnologias em saúde pode ser concretizada sob diversos enfoques, os quais se distinguem pela metodologia de avaliação dos efeitos almejados; pelos resultados decorrentes das diferentes metodologias desta avaliação; e pela abrangência da análise. A finalidade da avaliação e a disponibilidade de informações e recursos apontarão o enfoque a ser aplicado.

Entre os principais tipos de análise econômica, destaca-se a Análise de Custo-Efetividade (ACE).

### 1.9.1 Análise de custo-efetividade (ACE)

A ACE consiste numa comparação dos custos em unidades monetárias com efeitos quantitativos medidos em unidades naturais nao-monetárias, sendo aplicada quando as intervenções em comparação têm como consequência um benefício unidimensional e comum.

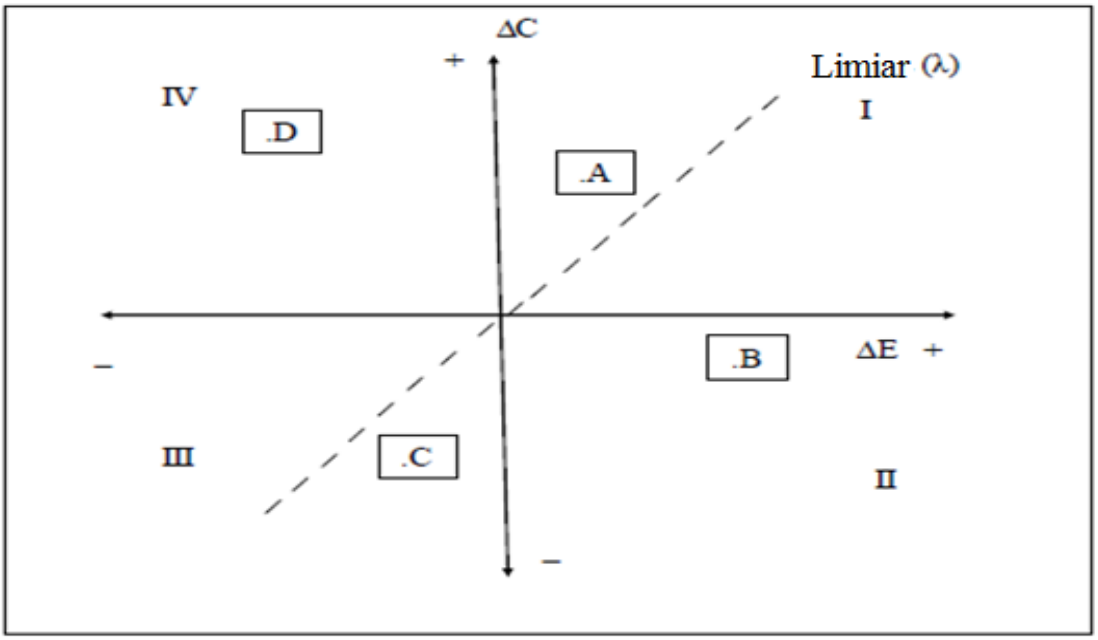
As etapas para a ACE consistem na definição do problema e população alvo a ser estudada; identificação das estratégias que serão comparadas para a tomada de decisão; perspectiva e horizonte temporal do estudo; mensuração de custos, identificação das medidas de efetividade, desenvolvimento do modelo, estabelecimento da taxa de desconto, resultado representado pela razão de custo-efetividade incremental, análise de sensibilidade e abordagens sobre as limitações apresentadas pelo estudo[96]. Dentre elas, mensurar os custos consiste em uma das etapas mais desafiadoras, pois está condicionada à economia de um determinado local e ao gerenciamento organizacional do sistema de saúde.

Os resultados fornecidos pela ACE podem ser apresentados como razão custo-efetividade incremental (RCEI) ou *"Incremental Cost Effectiveness Ratio"* (ICER), em que a RCEI é definida como a razão entre o custo incremental e a efetividade incremental decorrentes da comparação entre as intervenções, conforme a fórmula a seguir:

$$\text{Razão de Custo-Efetividade Incremental} = \frac{[\text{Custo da intervenção X}] - [\text{Custo da intervenção Y}]}{[\text{Efetividade da intervenção X}] - [\text{Efetividade da intervenção Y}]}$$

A ACE atuará como instrumento de apoio no processo decisório entre estratégias que apresentem melhor relação dos seus custos e resultados por meio dela alcançado. A comparação das estratégias pode ser visualizada por uma representação gráfica denominada Plano de Custo-Efetividade, conforme ilustrada abaixo.

Figura 5 - Plano de Custo-Efetividade.




Fonte: Adaptado, Vanni, 2009[97].

Nota: Δ Custo e Δ Efetividade são as diferenças de custos e efetividades entre as intervenções em saúde, respectivamente. Limiar (λ), é o valor aceito pelo ganho adicional de efetividade. "A", "B", "C", e "D" são exemplos de novas intervenções.

Conforme pode ser observado na Figura 5, existem quatro cenários possíveis para as tecnologias no plano de custo-efetividade: Quadrante I, em que a nova estratégia se caracteriza por apresentar maior custo e maior efetividade, sem relação clara de dominância[98,99]; Quadrante II, em que a nova estratégia se caracteriza por apresentar menor custo e maior efetividade, sendo dominante; Quadrante III, em que a nova estratégia se caracteriza por apresentar menor custo e menor efetividade, sem relação clara de dominância; e Quadrante IV, em que a nova estratégia se caracteriza por apresentar maior custo e menor efetividade, sendo dominada[98,99]. As tecnologias que se encontram inseridas nos Quadrantes I e III, por não terem uma relação de dominância claramente estabelecida, devem levar em consideração o cálculo da razão de custo-efetividade incremental e verificar o limiar (λ) de custo-efetividade[98,99,100]. Já as tecnologias que se encontram inseridas no Quadrantes II, dispensam avaliação econômica por serem dominantes, cuja adoção é indicada; enquanto que aquelas inseridas no Quadrante IV, dispensam avaliação econômica por serem dominadas, e, portanto, não são recomendadas para adoção. É importante destacar ainda que qualquer nova estratégia localizada à direita do limiar (λ) é mais custo-efetiva. O Brasil ainda não possui um limiar próprio, sendo uma alternativa a adoção de limiar proposta pela OMS[101] de um a três vezes o PIB (Produto Interno Bruto) *per capita.*

### 1.9.2 Análise de Sensibilidade (AS)

Devido às incertezas associadas com as estimativas de custos ou de desfechos em uma avaliação econômica em saúde, a análise de sensibilidade é uma fase que compõe a avaliação. Ela é realizada para testar a faixa plausível de valores para o caso de referência e avaliar a robustez dos resultados[98]. A literatura, o cotidiano ou a opinião de especialistas são fontes para estabelecer a faixa plausível de valores. Se após a realização da análise de sensibilidade e inclusão da incerteza e seus efeitos nos resultados, a decisão da estratégia mais custo-efetiva for mantida, trata-se de uma avaliação econômica robusta. Por outro lado, quando a análise de sensibilidade, diante de mudanças razoáveis de variáveis, altera a decisão a ser tomada, trata-se de uma avaliação econômica sensível à variação dos parâmetros.

## 2 **JUSTIFICATIVA**

Os profissionais da área da saúde são um dos grupos mais vulneráveis dentre os que apresentam risco elevado à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* [7].

No Brasil, o manual do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT)[10] inclui os profissionais de saúde na categoria de maior risco, devido à sua exposição ocupacional[8] e, juntamente com manuais de associações médicas[65] e da OMS[66], indica medidas que podem reduzir o risco de transmissão nos centros de diagnóstico e tratamento da TB no país.

A PT, método padrão usualmente utilizado para o diagnóstico da infecção latente tuberculosa (ILTB), apresenta limitações, principalmente devido aos resultados falso-positivos em populações vacinadas com BCG ou infectadas por MNTB, mesmo usando dois pontos de corte como critério de positividade do teste. Outra dificuldade decorre da necessidade de visitas repetidas ao sistema de saúde para sua realização e leitura, influenciando a adesão ao rastreio.

Estas limitações da PT poderiam ser minimizadas com a utilização de uma nova tecnologia diagnóstica, o QTF-GIT. Este teste apresenta elevadas sensibilidade e especificidade, e diferencia a infecção pela MTB da resposta imune à vacinação e da infecção por MNTB. Apesar da exigência de infraestrutura laboratorial, equipamentos e insumos dispendiosos, seu uso para essa indicação foi avaliado como custo-efetivo em diversas localidades e incorporado às diretrizes de controle da tuberculose em alguns países desenvolvidos.

Lacunas ainda persistem na literatura sobre este tema, especialmente no que se refere a sua utilidade diagnóstica em populações específicas como profissionais de saúde. Há, também, escassez de estudos econômicos avaliando a eficiência destes testes em profissionais de saúde de países com alta carga e ampla cobertura pela BCG, como o Brasil.

É válido destacar também que a associação entre o hábito de tabagismo e a ILTB em profissionais de saúde, dentre os quais a categoria da Enfermagem, ainda precisa ser avaliada, principalmente no cenário da atenção básica. Estima-se que no mundo existam cerca de 17,3 milhões de enfermeiros, constituindo-se no maior grupo de profissionais da saúde[77]. Outro aspecto que deve ser considerado é que os profissionais de Enfermagem convivem com doentes fontes e alvos de infecção, especialmente àqueles envolvidos no contato direto com o paciente portador de tuberculose.

Dessa maneira, um estudo de custo-efetividade desses métodos no diagnóstico da ILTB em profissionais de saúde atuantes na atenção básica, sob a perspectiva do SUS, é bastante

oportuno e pertinente, contribuindo com subsídios aos processos decisórios relacionados à incorporação do novo teste em nosso país; e analisar o impacto do tabagismo sobre o risco de ILTB na categoria profissional da Enfermagem é importante para detecção precoce da ILTB, que após ser diagnosticada e tratada poderá reduzir significativamente o risco de progressão para adoecimento.

# 3 **OBJETIVOS**

## 3.1 **Objetivo Geral**

Avaliar o custo-efetividade dos testes PT e QTF-GIT no diagnóstico da ILTB em profissionais de saúde atuantes na atenção básica, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

## 3.2 **Objetivos Específicos**

1 Avaliar a eficiência comparativa dos testes diagnósticos QTF-GIT e PT, utilizados em separado ou em combinação em série, para o diagnóstico de ILTB em profissionais da atenção básica.

2 Explorar os fatores que podem contribuir para a incerteza relativa aos resultados encontrados nas avaliações econômicas desenvolvidas.

3 Analisar o impacto do tabagismo sobre o risco de ILTB entre os profissionais de saúde, destacando-se a categoria da Enfermagem.

# 4 MATERIAL E MÉTODOS

## 4.1 **Primeira Parte do Estudo**

Um levantamento de custos da PT e do Quantiferon-TB Gold-in-Tube foi realizado e um modelo analítico de decisão foi desenvolvido para simular os resultados clínicos e impactos econômicos em saúde da nova tecnologia diagnóstica (QTF-GIT) *versus a* PT tradicional.

### 4.1.1 Custos da PT e do Quantiferon-TB Gold-in-Tube

O levantamento de custo foi realizado no período de janeiro, fevereiro e março de 2013, no Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) e no Laboratório de Imunologia do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo.

Para apuração de custos utilizou-se a prova tuberculínica, teste que já vem sendo usado no diagnóstico da ILTB há mais de um século; e o Quantiferon-TB Gold-in-Tube, teste para diagnóstico in vitro que utiliza um coquetel de péptidos simulando as proteínas ESAT-6, CFP-10 e TB7. 7(p4).

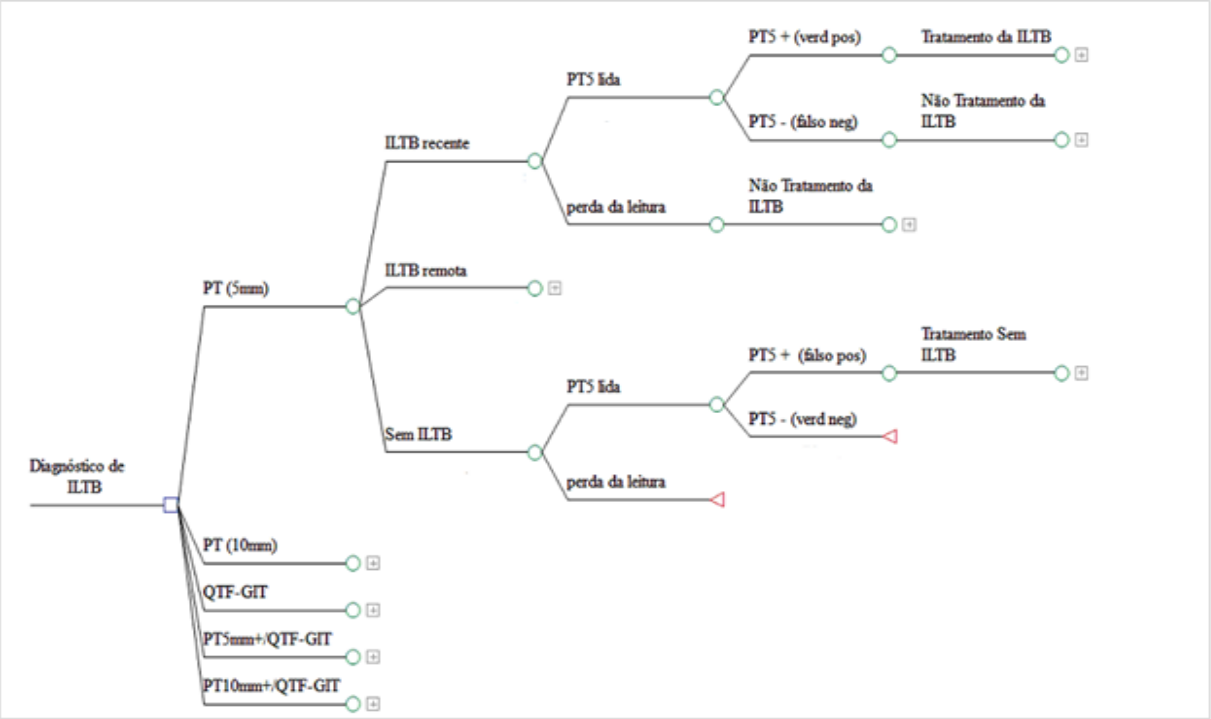
O custo unitário final da prova tuberculínica foi mensurado levando em consideração todos os materiais utilizados no centro de custo do PNCT, e o custo unitário final do Quantiferon-TB Gold-in-Tube foi mensurado levando em consideração todos os materiais utilizados no centro de custo de Imunologia, que estão diretamente relacionados com a sua realização.

### 4.1.2 Estrutura do Modelo

Foi realizada uma avaliação econômica completa do tipo custo-efetividade, conduzida considerando uma coorte hipotética de 10.000 profissionais de saúde de ambos os sexos atuantes na atenção básica.

Um modelo analítico de decisão, caracterizado por uma árvore de probabilidades de eventos, foi desenvolvido utilizando o software Tree-Age ProTM 2013 (TreeAge Software Inc, Williamstown, MA, EUA) para simular a história natural da ILTB e os resultados clínicos e impactos econômicos da nova tecnologia diagnóstica (QTF-GIT) *versus a* PT tradicional. Esse modelo simulou cinco estratégias diagnósticas para detecção e tratamento da ILTB: (a) PT, usando ponto de corte de 5mm, que é o recomendado pelo PNCT em contatos adultos assintomáticos; (b) PT, usando ponto de corte de 10 mm, que é o atualmente recomendado pelo PNCT para o manejo da infecção latente em profissionais de saúde; (c) teste QTF-GIT; (d) PT, com ponto de corte de 5mm, seguida de teste QTF-GIT quando PT positiva; (e) PT, com ponto de corte de 10mm, seguida de teste QTF-GIT quando PT positiva, estratégia que tem se mostrado mais custo-efetiva em alguns países de alta carga[83,86] e que tem sido recomendada em alguns guidelines[23,24,25]. A Figura 6 apresenta o modelo analítico de decisão (parcial).

Figura 6 - Árvore de decisão para o diagnóstico da Infecção Latente Tuberculosa (ILTB) utilizando como estratégia a Prova Tuberculínica (PT) isolada nos pontos de corte de 5mm e de 10mm, o QTF-GIT isolado e a PT sequenciada pelo QTF-GIT (PT seguida pelo QTF-GIT em todos os casos em que a PT apresentar resultado positivo nos pontos de corte de 5mm e de 10mm)




Fonte: Elaborado pela autora.

Duas medidas de efetividade foram escolhidas. A primeira refere-se ao número de indivíduos corretamente classificados para infecção, qual seja, o somatório dos verdadeiros infectados e verdadeiros não infectados, considerando a prevalência de ILTB estimada para os profissionais de saúde. A outra corresponde ao número de casos de TB evitados a partir do diagnóstico da ILTB e de seu tratamento com INH.

O horizonte temporal do estudo foi restrito a um ano.

### 4.1.3 Pressupostos do Modelo

As estratégias simuladas no modelo analítico tomaram por base os processos de rastreamento e tratamento recomendados pela OMS[66], pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia[65] e pelo PNCT[10].

Para cada estratégia, modelou-se a trajetória de profissionais de saúde da atenção básica submetidos às diferentes estratégias de rastreio estudadas e às consequências clínicas das decisões de terapia daí advindas. Para as estratégias testadas, inicialmente estimou-se a

probabilidade de detecção de ILTB, considerando diferentemente a condição de infecção recente ou tardia (≥ 2 anos). Em seguida, naqueles onde a ILTB foi detectada, foi modelado o risco de desenvolvimento de TB com ou sem tratamento da infecção, considerando a aderência e os riscos do tratamento preventivo com INH por seis meses, conforme preconizado pelo PNCT. No caso de referência, considerou-se aderência completa ao tratamento e os riscos associados limitaram-se a hepatoxicidade grave, havendo ainda possibilidade de morte por lesão hepática induzida pelo medicamento (*DILI*, do inglês *Drug Induced Liver Injury*). Finalmente, foi considerada a mortalidade e efetividade do tratamento para TB.

Considerando que o modelo de simulação da história natural da infecção latente consiste em uma simplificação da realidade, alguns pressupostos foram assumidos, tendo por norte a coerência com o conhecimento clínico-epidemiológico disponível. Assim, foi assumido que: (a) todos os profissionais de saúde eram assintomáticos, sem TB ativa (pois se eles fossem sintomáticos ou apresentassem TB ativa não deveriam ser incluídos no modelo com as estratégias para diagnosticar a ILTB); (b) não havia indivíduos infectados pelo HIV (pois os indivíduos infectados pelo HIV utilizam esquemas terapêuticos diferenciados); (c) 20% dos profissionais de saúde com ILTB e PT positiva seriam portadores de infecção (pois corresponde ao percentual de ILTB recente); (d) todos os profissionais diagnosticados como ILTB receberiam prescrição de tratamento profilático com isoniazida, após exame clínico e raios-X de tórax excluindo diagnóstico de TB ativa (para que todos os indivíduos pudessem ser encaminhados para o tratamento da ILTB); (e) todos os casos de TB ativa e de ILTB seriam sensíveis aos tuberculostáticos empregados (para interromper a perpetuação da cadeia infecciosa); e, (f) profissionais de saúde que desenvolveram DILI completariam apenas três meses de tratamento e esse tempo de terapia estaria associado a um risco maior de evolução da ILTB para doença ativa, quando comparado àqueles com tratamento completo (pois indivíduos que abandonam ou interrompem o tratamento para a ILTB ficam mais suscetíveis a desenvolver a doença ativa do aqueles que realizam o tratamento completo).

#### 4.1.4 Parâmetros do Modelo

Os parâmetros clínico-epidemiológicos e de acurácia dos testes derivaram de artigos originais e revisões sistemáticas, bem como de estudos conduzidos no país sobre as tecnologias em questão, e estão dispostos na tabela 1.

4.1.4.1 Parâmetros clínicos e epidemiológicos

A estimativa de prevalência da ILTB foi obtida dos resultados de um estudo brasileiro – INATA: Infecção e Adoecimento por Tuberculose entre Profissionais de Saúde da Atenção Básica. Este inquérito, realizado de janeiro de 2011 a dezembro de 2013, objetivou avaliar a prevalência de ILTB em profissionais da atenção básica. A amostra incluiu 708 profissionais de saúde, de 20 a 70 anos de idade, selecionados de cidades com alta incidência de TB das cinco regiões geográficas brasileiras: Manaus/AM (93,3/100.000), Salvador/BA (62,3/100.000), Cuiabá/MT (116,5/100.000), Vitória/ES (46,2/100.000) e Porto Alegre/RS (99,5/100.000)[102], submetidos aos testes diagnósticos PT e Quantiferon-TB Gold-IN-Tube. A medida geral de prevalência de ILTB baseada na PT com ponto de corte ≥10 mm foi de 40% com variação de 36%-0,44%, no intervalo de confiança de 95%.

A proporção de profissionais que retornaram para a leitura da PT foi de 96% com variação de 95%-0,98% e também teve o Projeto INATA como fonte de informação. Utilizou-se no caso de referência, a média de retorno em toda a população de profissionais estudados e, como limites da faixa de variação, a maior e menor proporção de retornos dentre os municípios da pesquisa.

As taxas de adesão ao tratamento utilizadas no caso de referência basearam-se nos resultados do sítio brasileiro de um estudo clínico controlado randomizado multicêntrico, que investigou os preditores da aderência ao tratamento da ILTB em indivíduos adultos[103] valores da faixa utilizada na análise de sensibilidade foram obtidos da literatura internacional (Ver Tabela 1).

No caso da eficácia do tratamento para ILTB, considerou-se os achados procedentes do ensaio clássico controlado por placebo conduzido pela *International Union Against Tuberculosis* para avaliar o efeito de esquemas profiláticos com isoniazida, testada com diversas durações[104]. Utilizaram-se os resultados dos esquemas de três e seis meses de duração, com os valores empregados no caso de referência correspondente a todos os participantes. O ensaio da IUAT[104] também foi empregado nas estimativas das taxas de progresso para TB ativa, após tratamento completo (6 meses) e parcial (3 meses) da ILTB.

Como a probabilidade de progressão da ILTB para TB ativa em indivíduos sem tratamento varia segundo idade dos indivíduos e tempo pós-exposição ao MTb, utilizaram-se tanto os estudos clássicos de evolução da tuberculose[105], como aqueles que avaliaram o efeito da idade no risco de adoecimento[106].

As probabilidades de ocorrência de DILI, assim como de hospitalização e óbito por essa condição, também tiveram a literatura internacional por fonte (Ver Tabela 1). No caso

específico da DILI, os dados estimados levaram em conta apenas a hepatotoxicidade grave. Por fim, a probabilidade de retorno dos profissionais de saúde para leitura da PT foi baseada em resultados do estudo INATA já mencionado (dados obtidos com a coordenadora do projeto INATA).

4.1.4.2 Parâmetros de acurácia dos testes

A proporção de resultados indeterminados das estratégias que incluíram QTF-GIT de forma isolada ou sequencial foi tomada da literatura, levando em consideração indivíduos adultos e não infectados pelo HIV e as medidas de acurácia dos testes foram extraídas das revisões sistemáticas e metanálises de Menzies[13], Pai[107], Zwerling[108] e de Diel[109,110,111].

O critério de busca e a seleção dos estudos foram baseados na realização de ampla busca em bases de dados, utilizando a melhor evidência científica disponível para a tomada de decisão. Foram selecionadas revisões sistemáticas e metanálises publicadas por agências internacionais e a extração dos dados foi realizada através de uma planilha elaborada contendo informações sobre o desenho do estudo, o tipo de população, os testes diagnósticos utilizados e os parâmetros de acurácia dos testes para facilitar a análise comparativa dos artigos.

Tabela1 - Estimativa dos parâmetros clínico-epidemiológicos e de acurácia dos testes usados no modelo

| Parâmetros Clínico-Epidemiológicos | Probabilidade | Faixa* | Fonte |
|---|---|---|---|
| Prevalência da ILTB | 0,40 | 0,36-0,44 | INATA |
| Percentual de ILTB recente | 0,20 | 0,05-0,50 | Pressuposto |
| Retorno para leitura da PT | 0,96 | 0,95-0,98 | INATA |
| Aderência ao tratamento de ILTB (6 meses)* | 0,53 | 0,47-0,78 | Jasmer, 2002[112]; LoBue, 2003[113]; Trajman et al., 2010[103]; Horsburgh Jr, 2010[114]; IUAT, 1982[104] |
| Eficácia do tratamento da ILTB‡ (6 meses) | 0,65 | 0,50-0,93 | IUAT, 1982[104]; Khan, 2002[115]; Comstock, 1999[93] |
| Eficácia do tratamento da ILTB‡ (3 meses) | 0,21 | 0,10-0,31 | IUAT, 1982[104]; Khan, 2002[115]; Comstock, 1999[93] |
| Hepatotoxicidade induzida pelo tratamento da ILTB (DILI) | 0,001 | 0,00001-0,01 | Nolan et al., 1999[116]; Steele, 1991[117]; Fountain, 2005[118]; Saukkonen et al., 2006[119]; Linas et al., 2011[120] |
| Hospitalização por DILI | 0,00015 | 0,00010-0,00020 | Saukkonen et al, 2006[119]; Leung et al., 2011[121]; Nolan et al., 1999[116] |
| Óbito por DILI | 0,00001 | 0,000001-0,0003 | Millard, 1996[122];Salpeter et al., 1997[123]; Saukkonen et al., 2006[119]; Leung et al., 2011[121] |
| Evolução da ILTB para Tuberculose, com tratamento completo para ILTB | 0,005 | 0,0047-0,015 | IUAT Trial, 1982[104] |
| Evolução da ILTB para Tuberculose, com tratamento parcial para ILTB | 0,0113 | 0,0094- 0,015 | IUAT Trial, 1982[104] |
| Evolução da ILTB recente para Tuberculose, sem tratamento para ILTB | 0,08 | 0,05-0,10 | D'Arcy, 1972[105]; Vynnycky E, Fine PE, 1997[106]; Public Health Agency of Canada, 2014[124] |
| Evolução da ILTB remota para Tuberculose, sem tratamento para ILTB | 0,04 | 0,025-0,05 | D'Arcy, 1972[105]; Vynnycky E, Fine PM, 1997[106]; Public Health Agency of Canada, 2014[124] |
| **Parâmetros de Acurácia dos Testes** | **Probabilidade** | **Faixa** | **Fonte** |
| Sensibilidade da PT 5 mm | 0,82 | 0,68-0,97 | Diel et al., 2007[126] |
| Especificidade da PT 5 mm | 0,61 | 0,35-0,79 | Diel et al., 2007[126]; Lee et al.; 2006[125] |
| Sensibilidade da PT 10 mm | 0,77 | 0,55-0,95 | Menzies, 2007[13]; Pai, 2008[107] |
| Especificidade da PT 10 mm | 0,59 | 0,43-0,73 | Pai, 2008[107]; Diel, 2011[111] |
| Sensibilidade do QTF-GIT | 0,78 | 0,54-0,82 | Pai, 2008[107]; Menzies, 2007[13]; Diel, 2010[110]; Zwerling, 2012[108] |
| Especificidade do QTF-GIT | 0,98 | 0,96-0,99 | Menzies, 2007[13]; Pai, 2008[107]; Diel, 2009[109]; Diel, 2010[110]; Diel 2011[111] Zwerling, 2012[108] |
| Resultados indeterminados de QTF-GIT | 0,05 | 0,02-0,09 | Shahidi, 2012[127]; Metcalfe, 2011[128] |

Legenda: ILTB, infecção latente tuberculosa; PT, prova tuberculínica; TB, tuberculose; QTF-GIT, QuantiFERON-TB Gold In-Tube; DILI, do inglês Drug Induced Liver Disease, ou Lesão Hepática Induzida por medicamento
Observações: * - Assumiu-se que os indivíduos tiveram aderência ao tratamento para ILTB, com INH 300 mg/dia.
*A faixa de variação dos parâmetros foi definida com base nos limites inferior e superior em relação ao caso de referência.

4.1.4.3 Parâmetros de Custos

Os custos para rastreamento e tratamento da ILTB foram analisados sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde como responsável pelo financiamento do diagnóstico e tratamento da tuberculose no Brasil.

Foram avaliados os custos médicos diretamente relacionados à detecção dos casos de ILTB pelas estratégias diagnósticas examinadas, bem como aqueles advindos da assistência aos casos detectados e perdidos com cada opção.

Até a elaboração desse trabalho, o QTF-GIT não se encontrava incorporado às tabelas de pagamento de procedimentos do SUS. Além disso, na atualidade, a PT não é paga como um procedimento específico, estando seus custos cobertos nas ações básicas de atenção ao controle da TB. Desse modo, foi feita uma estimativa dos custos desses dois procedimentos, conforme descrito anteriormente, de modo a alimentar o modelo utilizado. Para as estimativas de custeio, identificaram-se as etapas do processo de produção dos dois procedimentos, a partir da observação de 164 exames de PT e de 640 ensaios laboratoriais do QTF-GIT realizados durante os meses de janeiro a março de 2013, no Laboratório de Imunologia do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo. A partir dessas observações, quantificaram-se todos os insumos utilizados na produção dos testes, sendo depois atribuídos valores monetários baseados no consumo efetivo ou estimado dos itens de custo, na perspectiva do provedor de serviços[129]. Foram considerados os custos tanto dos insumos (reagentes e material de consumo, como luvas de procedimento, seringas agulhadas, garrote, algodão, álcool, coletor de seringas, etc.), quanto dos equipamentos (geladeira, termômetro com alarme, régua milimetrada para leitura de PPD, estufa, centrífuga, lavadora de microplacas, leitora de microplacas, computador, impressora, etc) e recursos humanos necessários (enfermeiros e técnicos de laboratórios). Os dados financeiros e contábeis para a valoração dos insumos e recursos empregados foram obtidos junto ao Laboratório citado e órgãos responsáveis da Prefeitura Municipal de Vitória.

Em adição aos custos com os testes, os custos com rastreamento da ILTB incluíram duas consultas médicas e uma radiografia de tórax quando a PT ou QTF-GIT foi positivo, para exclusão de TB ativa; o número de consultas envolvido nessa exclusão diagnóstica foi variado na análise de sensibilidade (AS) de uma a três consultas para o limite inferior e superior, respectivamente, considerando os exames a serem realizados.

O medicamento utilizado no tratamento da ILTB faz parte do componente estratégico da Assistência Farmacêutica, cuja compra é centralizada pelo Ministério da Saúde, o que permitiu a obtenção direta dos valores correspondentes ao custo unitário de aquisição da

isoniazida 100mg/comprimido junto ao PNCT. O mesmo ocorreu em relação ao regime quádruplo utilizado para o esquema básico de tratamento da doença ativa. Os custos do tratamento completo para ILTB incluíram o esquema terapêutico com INH 300 mg/ dia durante 6 meses, além de sete consultas médicas de acompanhamento e três exames complementares de controle de hepatotoxicidade: hemograma; transaminase glutâmico oxalacética/aspartato aminotransferase (TGO), e transaminase glutâmico pirúvica/alanina aminotransferase (TGP). Na análise de sensibilidade (AS), o número de consultas médicas de acompanhamento foi variado em duas a menos ou a mais dos valores do caso de referência para o limite inferior e superior, respectivamente, considerando os exames a serem realizados; e o número de exames complementares foi variado entre um e três testes para o limite inferior e superior, respectivamente, considerando a evolução clínica do indivíduo.

Os custos do tratamento parcial para a ILTB foram considerados para aqueles que não completaram a terapia profilática por surgimento de hepatotoxicidade. Incluíram os custos com esquema terapêutico com INH 300 mg/dia durante três meses; cinco consultas médicas de acompanhamento e três exames complementares como citado acima. Consultas médicas de acompanhamento e exames complementares foram variados na AS para um a menos e a mais dos valores do caso de referência.

Os casos com DILI grave, além de interromperem o tratamento com três meses, tiveram custos agregados decorrentes de hospitalização relativo ao código do SIH-SUS para "Tratamento de Doenças do Fígado", com acréscimo de 35% dos valores de serviço profissional e hospitalar considerados para internação em Hospital Tipo II em Urgência. Estes valores, na análise de sensibilidade, compreenderam os seguintes extremos: acréscimo de 50%, correspondente a internação em Hospital Tipo III em Urgência, para o limite superior, e valor de base do procedimento de internação, para o limite inferior.

Nos casos de DILI que evoluíram ao óbito, foram incluídos ainda os custos equivalentes a duas diárias de internação em unidade de terapia intensiva adulto (UTI III), variando de 1 e 3 diárias na AS. Para os que sobreviveram, incidiram também custos de monitoramento da DILI pós-alta, implicando no acréscimo de duas consultas médicas, que foi variada de uma a três consultas na análise de sensibilidade, e mais duas testagens de hemograma, TGO e TGP, que foram variadas de uma a três testagens na análise de sensibilidade.

Para os custos de tratamento da tuberculose ativa que poderiam advir do manejo dos indivíduos avaliados para ILTB, foi utilizado o regime recomendado pelas normas do PNCT, com uso do esquema básico por seis meses, acrescido dos custos relativos a consultas médicas (sete consultas, variadas na análise de sensibilidade de três a oito consultas), baciloscopia

(cinco, variadas na análise de sensibilidade de três a sete baciloscopias), radiografia torácica (três, variadas na análise de sensibilidade de uma a sete radiografias torácicas), hemograma completo, TGO e TGP (todos sendo duas testagens, variados na análise de sensibilidade de uma a três testagens), e cultura de escarro (uma, variada na análise de sensibilidade de uma cultura simples a uma cultura com TSA).

Considerando a perspectiva adotada do SUS financiador, foram utilizados como parâmetro para atribuição dos custos relativos a consultas, exames de monitoramento e internações, os valores de pagamento constantes na tabela de procedimentos do SUS (SIGTAP – Sistemade Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS), considerando as tabelas vigentes em março de 2013.

Os parâmetros de custos são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Estimativa dos parâmetros de custos dos eventos

| Parâmetros de Custos | Custo Unitário (R$) | Valor do Caso Referência (R$) | Faixa* | Fonte |
|---|---|---|---|---|
| **Custos relacionados ao Diagnóstico de ILTB** | | **29,50** | **19,50-39,50** | |
| Consulta médica inicial | 10,00 | 20,00 | 10,00-30,00 | MS/SIGTAP** |
| Radiografia de Tórax | 9,50 | 9,50 | - | MS/SIGTAP** |
| **Custos Diagnóstico TB ativa** | | **37,90** | **14,20-42,60** | |
| Consulta médica inicial | 10,00 | 20,00 | 10,00-30,00 | MS/SIGTAP** |
| Radiografia de Tórax | 9,50 | 9,50 | - | MS/SIGTAP** |
| Baciloscopia de escarro | 4,20 | 8,40 | 4,20-12,60 | MS/SIGTAP** |
| **Custo do QTF-GIT:** | | **91,64** | **74,67-112,00** | **Estimado** |
| Recursos Humanos[1] | | 5,26 | 4,21 - 6,31 | |
| Kit do teste QTF-GIT | | 79,61 | 63,69 - 95,53 | |
| Material de consumo[2] | | 4,25 | 4,25 - 6,38 | |
| Equipamentos[3] | | 2,52 | 2,52 - 3,78 | |
| **Custo da PT:** | | **17,947** | **16,36-22,438** | **Estimado** |
| Recursos Humanos[4] | | 4,99 | 3,49 - 5,99 | |
| Material de consumo[5] | | 3,09 | 3,09 - 4,63 | |
| PPD RT23 2UT/1,5ml | | 9,74 | 9,74 - 11,69 | |
| Equipamentos[6] | | 0,127 | 0,042 -0,127 | |
| **Custo Tratamento completo ILTB (6meses)** | | **100,25** | **72,12-140,44** | |
| Isoniazida 300mg/dia (mês) | 2,33 | 13,99 | - | **MS/PNCT** |
| Hemograma completo | 4,11 | 8,22 | 4,11-12,33 | MS/SIGTAP** |
| Dosagem sérica TGO | 2,01 | 4,02 | 2,01-12,06 | MS/SIGTAP** |
| Dosagem sérica TGP | 2,01 | 4,02 | 2,01-12,06 | MS/SIGTAP** |
| Consultas médicas | 10,00 | 70,00 | 50,00-90,00 | MS/SIGTAP** |
| **Custo Tratamento parcial ILTB (3meses)** | | **84,38** | **66,25-102,51** | |
| Isoniazida 300mg/dia (mês) | 3,331 | 9,99 | - | **MS/PNCT** |
| Hemograma completo | 4,11 | 12,33 | 8,22-16,44 | MS/SIGTAP** |
| Dosagem sérica TGO | 2,01 | 6,03 | 4,02-8,04 | MS/SIGTAP** |
| Dosagem sérica TGP | 2,01 | 6,03 | 4,02-8,04 | MS/SIGTAP** |
| Consultas médicas | 10,00 | 50,00 | 40,00-60,00 | MS/SIGTAP** |
| **Custo da Hepatotoxicidade (DILI)** | | **598,39** | **434,52-691,03** | |
| Custos de internação | 416,39 | 562,13 | 416,39-624,58 | MS/SIGTAP** |
| Consulta médica | 10,00 | 20,00 | 10,00-30,00 | MS/SIGTAP** |
| Hemograma | 4,11 | 8,22 | 4,11-12,33 | MS/SIGTAP** |
| Dosagem sérica TGO | 2,01 | 4,02 | 2,01-12,06 | MS/SIGTAP** |
| Dosagem sérica TGP | 2,01 | 4,02 | 2,01-12,06 | MS/SIGTAP** |
| **Custo da Morte por DILI[7]** | | **1017,26** | **508,63-1528,89** | |
| Custo da internação em UTI tipo III | 508,63 | 1017,26 | 508,63-1528,89 | MS/SIGTAP** |
| **Custo Tratamento TB ativa** | | **181,61** | **116,68 - 240,20** | |
| Esquema RHZE (mês) | 15,7908 | 31,5816 | - | **MS/PNCT** |
| Esquema RHZ (mês) | 4,8096 | 19,2384 | - | **MS/PNCT** |
| Consultas médicas | 10,00 | 70,00 | 30,00-80,00 | MS/SIGTAP** |
| Baciloscopias | 4,20 | 29,40 | 12,60-29,40 | MS/SIGTAP** |
| Radiografia de Tórax | 9,50 | 9,50 | 9,50-19,00 | MS/SIGTAP** |
| Cultura para BK | 5,63 | 5,63 | 5,63-24,53 | MS/SIGTAP** |
| Hemograma | 4,11 | 8,22 | 4,11-12,33 | MS/SIGTAP** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Dosagem sérica TGO | 2,01 | 4,02 | 2,01-12,06 | MS/SIGTAP** |
| Dosagem sérica TGP | 2,01 | 4,02 | 2,01-12,06 | MS/SIGTAP** |

Legenda: DILI - do inglês Drug Induced Liver Disease, em português Lesão Hepática Induzida por Droga; ILTB - infecção latente tuberculosa; PPD - derivado de proteína purificada; PT - prova tuberculínica; QTF-GIT - QuantiFERON-TB Gold In-Tube; SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS; SIASG - Sistema de Administração de Serviços Gerais; TB, tuberculose; TGO, transaminase glutâmico oxalacética/aspartato aminotransferase; TGP, transaminase glutâmico pirúvica/alanina aminotransferase; PNCT - Programa Nacional de Controle da Tuberculose; MS - Ministério da Saúde.

Observações: [1]- Enfermeiro, técnico de laboratório; [2]- Luvas de procedimento, agulha vacutainer, garrote, algodão, álcool, coletor de seringas, ependorf, criotubo, colour Coded insert (vermelho e azul), Pyrogen, DNA Free (200µl - com filtro e estéril), D1000 Diamond®Tipack 100-1000µl (com filtro e estéril); [3]- Estufa, centrífuga, lavadora de microplacas, leitora de microplacas, computador, impressora; [4]- Enfermeiro; [5]- Luvas de procedimento, algodão, álcool, seringa agulhada, coletor de seringas, caixa térmica e gelox; [6]- Geladeira, termômetro com alarme, régua milimetrada para leitura de PPD; [7] – Considerou-se o custo da internação em UTI tipo III por ser hepatotoxicidade grave.

*A faixa de variação dos parâmetros foi definida com base nos limites inferior e superior em relação ao caso de referência.

4.1.5 Razão de custo-efetividade incremental

A eficiência comparativa entre as alternativas de diagnóstico da ILTB foi medida pela relação de custo-efetividade incremental, definida como a razão entre o custo adicional da estratégia e a efetividade clínica adicional (estimada para cada uma das duas medidas de interesse anteriormente definidas) comparada à alternativa de menor razão custo-efetividade. Essa razão corresponde à divisão do custo pelo efeito observado, conforme disposto abaixo.

$$CEI = \frac{Diferenças\ nos\ custos\ entre\ as\ alternativas\ A1\ e\ A2}{Diferenças\ nos\ efeitos\ entre\ alterantivas\ A1\ e\ A2}$$

Para cada uma das medidas de desfecho, foram realizadas duas análises. Em uma delas, a PT com ponto de corte de 10mm foi escolhida como a estratégia de base, em virtude deste limite ser atualmente o recomendado pelo PNCT no manejo e tomada de decisão relativo a essa população específica. Na outra, em virtude de possíveis mudanças sobre pontos de cortes da prova tuberculínica para diagnóstico da ILTB em profissionais de saúde, foi também calculada a RCEI de todas as estratégias entre si, a partir da hierarquização das estratégias segundo seus custos.

Em ambas as análises, estratégias menos efetivas e mais custosas que a estratégia alternativa (isto é, dominadas) e aquelas que apresentavam dominância estendida ou fraca foram eliminadas.

Nenhum desconto foi aplicado devido ao curto horizonte do estudo, conforme preconizado nas Diretrizes Metodológicas de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde[130].

4.1.6 Análise de Sensibilidade

Usualmente, modelos matemáticos incorporam algum grau de incerteza relacionado aos pressupostos estabelecidose a necessidade de atribuição de valores aos diferentes parâmetros indispensáveis para simular a evolução da coorte modelada. Utilizou-se a análise de sensibilidade como forma de avaliar os resultados do modelo, considerando cenários alternativos ao considerado no caso base. Para tanto, foram realizadas análises determinísticas univariadas.

Foram elaborados diagramas de Tornado examinando os impactos nas medidas, através da variação dos seguintes parâmetros: prevalência de ILTB, risco de evolução da ILTB recente e remota para TB ativa, sensibilidade e especificidade da PT e do QTF-GIT, adesão ao tratamento da ILTB, eficácia do tratamento com INH para ILTB, custos do tratamento da ILTB e da TB, custos da PT e custos do QTF-GIT. As faixas utilizadas nas variações são apresentadas nas Tabelas 1 e 2.

4.1.7 Aspectos éticos

O estudo realizado caracteriza-se por uma análise econômica embasada em dados secundários agregados disponíveis em bases de dados públicas ou de informações procedentes de literatura, o que dispensa a aprovação prévia por Comissão de Ética em Pesquisa, de acordo com a Resolução CNS nº. 196/96[131].

Os dados referentes ao estudo INATA (Infecção e Adoecimento por Tuberculose entre Profissionais de Saúde da Atenção Básica), que foi aprovado pelo CEP UFES sob o número 007/10, em 24/02/2010, foram obtidos com autorização do coordenador do projeto (ELNM).

Há ausência de conflitos de interesse por parte da aluna-pesquisadora que possa estar influenciando os resultados a serem obtidos.

## 4.2 **Segunda Parte do Estudo**

### 4.2.1 Local e Delineamento do Estudo

Foi realizado um estudo do tipo corte-transversal, entre janeiro de 2011 a dezembro de 2013, em profissionais da atenção básica, selecionados de cidades com alta incidência de TB das cinco regiões geográficas brasileiras (Norte – Manaus-AM (93,3/100.000), Nordeste – Salvador-BA (62,3/100.000), Centro-Oeste – Cuiabá-MT (116,5/100.000), Sudeste – Vitória-ES (46,2/100.000) e Sul – Porto Alegre-RS (99,5/100.000))[102].

### 4.2.2 <u>População do Estudo</u>

A amostra incluiu profissionais de saúde da atenção básica (médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e agentes comunitários), na faixa de 18 a 60 anos de idade. A amostra foi realizada da seguinte forma: foram escolhidos 50 municípios prioritários, com probabilidade proporcional ao tamanho, estabelecido pelo número de habitantes no censo de 2000 (municípios com igual ou maior de 100.000 habitantes e com menos de 100.000 habitantes). As unidades primárias de seleção foram estratificadas por Grande Região (Norte, Nordeste, Centro-oeste, Sudeste e Sul) de localização dos municípios, com alocação proporcional. Em cada estabelecimento de saúde, foram selecionados 30 profissionais de saúde, de forma sistemática, para responder à entrevista e coletar uma amostra de sangue e realização do teste tuberculínico. Os critérios de exclusão consistiram em estado conhecido de HIV, teste rápido positivo para HIV e história prévia de TB.

### 4.2.3 <u>Variáveis</u>

Foram realizadas entrevistas através de um instrumento semi-estruturado e padronizado, elaborado pelo Laboratório de Epidemiologia da Universidade Federal do Espírito Santo. Este instrumento consistiu em um questionário com variáveis demográficas, epidemiológicas, clínicas, ocupacionais e de biossegurança. As variáveis estudadas consistiram em sexo, idade (<41 anos ou ≥41 anos), contato próximo com familiar com TB, presença de cicatriz vacinal BCG, comorbidades, status tabagismo (não-fumante ou fumante), etilismo, categoria profissional de Enfermagem, trabalho em Unidade de Saúde com PCT, tempo igual ou superior a 10 anos que trabalha na atenção básica e utilização sempre da máscara N-95.

Houve realização dos testes diagnósticos para infecção por *Mycobacterium tuberculosis* - prova tuberculínica e Quantiferon-TB Gold-IN-Tube, do teste rápido para verificação de

HIV (Rapid Check HIV 1 & 2) e identificação da cicatriz vacinal do Bacille Calmete-Guerin (BCG) por enfermeiros treinados.

4.2.4 QTF-GIT

Após a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado e do questionário respondido, 3 ml de sangue foram coletados para o teste Quantiferon-TB Gold In-Tube (QTF-GIT), sendo 1 mL em cada tubo. O teste foi realizado de acordo com as instruções do fabricante (Cellestis Ltd, Carnegie, Victoria, Austrália). As amostras foram transportadas para o laboratório de referência em cada capital (Laboratório de Imunologia do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo – NDI/UFES – Vitória-ES; Laboratório de Microbiologia da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado – Manaus-AM; Laboratório Municipal de Cuiabá-MT; Laboratório Municipal de Salvador-BA e Laboratório Municipal de Porto Alegre-RS) dentro de 4-6 h de coleta e incubadas por 16-24 h em 37ºC. As amostras foram centrifugadas a 3000 x fcr (força centrífuga relativa) durante 15 minutos, e o plasma recolhido foi armazenado a -20ºC até à sua utilização. As amostras coletadas em Manaus, Cuiabá, Salvador e Porto Alegre foram transportadas em cryobox dentro de recipientes contendo blocos de gelo para o Laboratório de Imunologia do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo em menos de 6 horas, e armazenados a -20/ -70ºC até o ensaio de IFN-γ ser realizado. A densidade óptica (DO) de cada teste foi lida a 450 nm com um filtro de referência de 620 nm, no leitor de placas de ELISA. Os resultados foram interpretados de acordo com as instruções do fabricante. O valor de ponto de corte para um teste positivo foi de 0,35 UI /mL de IFN- γ no plasma após a estimulação, independente do resultado do controle Mitogen. O resultado do teste foi considerado indeterminado se a amostra de sangue teve uma resposta negativa para os antígenos da TB e se o valor do controle positivo foi <0,5 UI /mL após a subtração do valor de controle Nil. Entre esses valores foram considerados indeterminados. O teste rápido de HIV foi realizado em laboratório com essa mesma amostra de sangue (Rapid Check-HIV 1 & 2 / NDI-UFES Vitória- ES-Brasil).

### 4.2.5 Análise Estatística

Na análise dos dados foram utilizadas frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas e a média para as variáveis quantitativas. O teste Qui-quadrado de Pearson foi usado para comparar as proporções.

Na determinação dos fatores associados à ILTB, foi elaborado um modelo de regressão logística múltipla com seleção hierarquizada, em que as variáveis foram classificadas na dimensão de características individuais e na dimensão de características ocupacionais. Foi utilizada a técnica stepwise tipo backward para os modelos de cada dimensão e para o modelo final.

No modelo com seleção hierarquizada da dimensão de características individuais foram incluídas as variáveis demográficas, epidemiológicas e clínicas: sexo (feminino ou masculino), idade (<41 anos ou ≥41 anos), contato próximo com familiar com TB, presença de cicatriz vacinal BCG, comorbidades, status tabagismo (não-fumante ou fumante) e etilismo. No modelo com seleção hierarquizada da dimensão de características ocupacionais foram incluídas as variáveis ocupacionais e de biossegurança: pertencer à categoria profissional de Enfermagem, trabalhar em Unidade de Saúde com PCT, apresentar tempo igual ou superior a 10 anos que trabalha na atenção básica e utilizar sempre a máscara N-95.

Foram calculadas *Odds Ratio* por regressão logística simples e múltipla, com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Essa análise foi realizada com o Stata statistical software (StataCorp, Stata Statistical Software Release 13, College Station, TX, USA, 2013).

### 4.2.6 Aprovação no Comitê de Ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) sob o número 007/10. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

# 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

## 5.1 Resultados da Primeira Parte

### 5.1.1 Cálculo de Custos Diretos

- **Mão-de-obra Direta**

A remuneração da mão-de-obra diretamente envolvida na análise foi calculada com base no salário, encargos sociais e benefícios, correspondendo a um profissional de nível superior (Enfermeiro) com carga horária de seis horas diárias e custo mensal de R$ 4194,31, sendo que seu custo por segundo corresponde a R$ 0,0064 e um profissional de nível médio (Técnico de Laboratório) com custo mensal de R$ 1781,57 e carga horária de seis horas diárias, sendo que seu custo por segundo corresponde a R$ 0,0027 (Tabela 3). O salário/segundo foi calculado da seguinte forma: a) Enfermeiro – R$ 4194,31/30 dias = R$ 139,81/ 6 horas diárias = R$ 23,30/60 minutos = R$ 0,3883/ 60 segundos = R$ 0,0064; b) Técnico de laboratório - R$ 1781,57/30 dias = R$ 59,38/ 6 horas diárias = R$ 9,89/60 minutos = R$ 0,1649/ 60 segundos = R$ 0,0027

O tempo despendido em cada fase da execução do teste diagnóstico foi mensurado pela cronometragem realizada durante dez dias de cada mês do período pesquisado, tendo sido utilizado um cronômetro de minuto decimal, obtendo o tempo por procedimento em segundos. De posse do custo por segundo da mão-de-obra e do tempo despendido em cada fase de execução da análise, obtém-se o custo unitário da mão-de-obra para cada fase e, posteriormente, para o procedimento total.

As fases de execução da PT, no centro de custo do PNCT, consistem de: conferência e armazenamento do frasco de PPD-RT-23 (Purificado Protéico Derivado), aplicação do PPD, leitura do PPD e transcrição dos resultados (Tabela 4).

As fases de execução do Quantiferon-TB Gold-in-Tube no centro de custo da imunologia consistem de: conferência e armazenamento dos tubos e kit de reagentes, flebotomia, ELISA (1.descongelamento das amostras; 2. retirada das fitas desnecessárias; 3. reconstituição do Kit Standard liofilizado com o volume de água deionizada; 4. reconstituição e diluição do conjugado; 5. homogeneização da amostra; 6. adição do conjugado nos poços de ELISA; 7. adição da amostra de plasma nos poços de ELISA; 8. mistura do conjugado com a amostra de plasma com agitador de microplacas; 9. Incubação da placa à temperatura ambiente; 10. Preparo do tampão e lavagem dos poços; 11. Adição de substrato enzimático;

12. Incubação da placa á temperatura ambiente; 13. Adição de solução de paragem enzimática; 14. Mensuração da densidade óptica; 15. Cálculos e interpretação dos testes) e impressão dos resultados (Tabela 5).

Tabela 3 - Remuneração total das categorias profissionais envolvidas (mão-de-obra direta)

| **Mão-de-obra direta** | **Enfermeiro (R$)** | **Técnico de Laboratório (R$)** |
|---|---|---|
| Salário | 1931,43 | 1015,17 |
| Gratificação | 1085,40 | 180,60 |
| Insalubridade (I) | 110,95 | 110,95 |
| 13º Salário (II) | 260,64 | 108,89 |
| 1/3 Férias (III) | 86,88 | 36,29 |
| Encargos Sociais (IV) | 719,01 | 284,99 |
| Vale-Transporte (V) | - | 44,68 |
| **TOTAL** | **4194,31** | **1781,57** |

Fonte: SEMAD, PMV (Julho de 2012 a Abril de 2013)

**Notas:**

**I)** Insalubridade: 20% do salário (este salário corresponde ao menor do quadro geral – R$ 554,77)

**II)** 13º Salário:

1/12 – Base de Cálculo Salário + Gratificação + Insalubridade

**III)** 1/3 Férias: Base de Cálculo =

Salário + Gratificação + Insalubridade / 12= 260,64/3=86,88

**IV)** Encargos Sociais: IPAMV, 22% = Total : 22% (SB + Gratif + 13º Sal sem insab)

**V)** Vale-transporte: Média 2 ao dia (2,40 x 2 = 4,80 x 22 = 105, 60)

Máximo para Funcionário: 6% do salário.

**Fórmula para cálculo do custo unitário da mão-de-obra (Fórmula 1)**

**(1) CUDmo = Tproc x Rem**

Onde:

CUDmo = Custo unitário direto da mão-de-obra

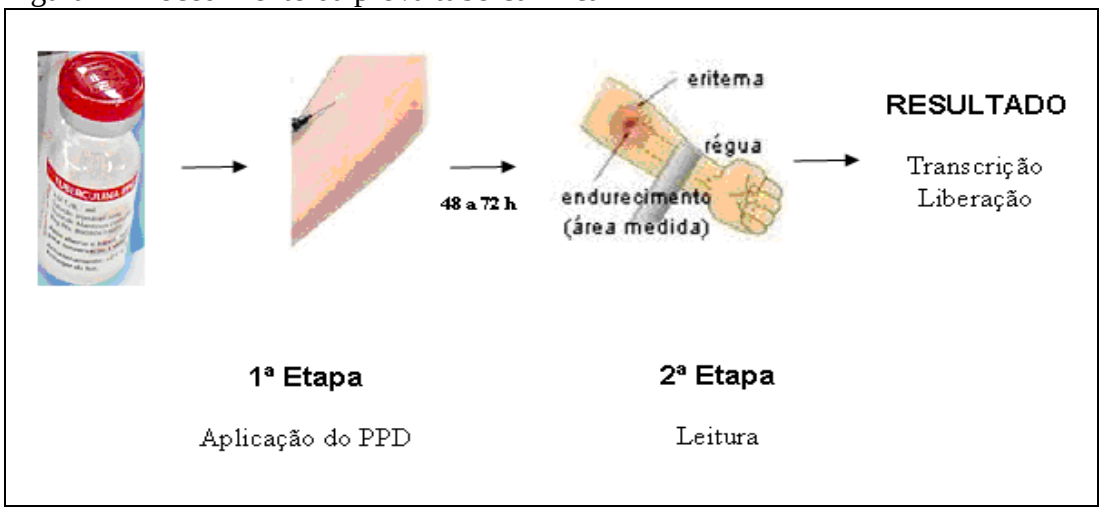
Tproc = Tempo gasto por procedimento em segundos

Rem = Remuneração de trabalho por segundo

- **Cálculo do custo unitário da mão-de-obra direta para PT**

O procedimento de uma PT envolve as etapas ilustradas conforme Figura 7.

Figura 7- Procedimento da prova tuberculínica




Fonte: Elaborada pela autora.

Para **Enfermeiro**

CUDmo = 780 x 0,0064

CUDmo = **R$ 4,99**

Para **Técnico de Laboratório**

CUDmo = -

CUDmo = -

Custo total da mão-de-obra utilizada em uma **PT**= **R$ 4,99**

Tabela 4 - Apuração do custo unitário da mão-de-obra direta envolvida nas fases de realização da PT segundo categoria profissional (mão-de-obra direta)

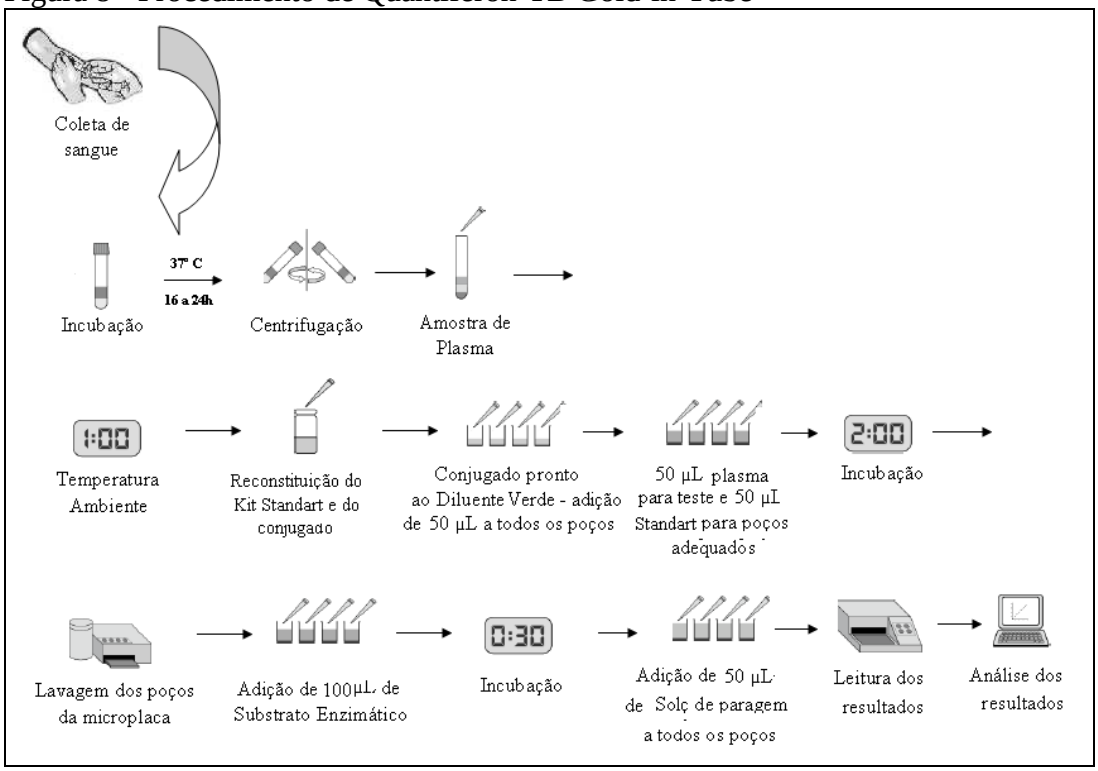
| **Fases** | **Setor de Imunização** | **Categoria Profissional** | **Tempo Segundo** | **Salário/ Segundo** | **Custo (R$)** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Aplicação** | Conferência | Enfermeiro | 170 | 0,0064 | 1,088 |
| | Aplicação PPD | Enfermeiro | 300 | 0,0064 | 1,920 |
| **Leitura** | Leitura PPD | Enfermeiro | 260 | 0,0064 | 1,664 |
| | Transcrição/ Resultado | Enfermeiro | 50 | 0,0064 | 0,32 |
| | | **TOTAL** | **780** | | **4,99** |

Fonte: Elaborada pela autora.

- **Cálculo do custo unitário da mão-de-obra direta para Quantiferon-TB Gold-in-Tube**

O procedimento de um teste **Quantiferon-TB Gold-in-Tube** envolve as etapas conforme Figura 8.

Figura 8 - Procedimento de Quantiferon-TB Gold-in-Tube




Fonte: Elaborada pela autora.

**Flebotomia**

Para **Enfermeiro**

CUDmo = 360 x 0,0064

CUDmo = **R$ 2,304**

Para **Técnico de Laboratório**

CUDmo = 280 x 0,0027

CUDmo = **R$ 0,756**

Custo total da mão-de-obra utilizada na **Flebotomia** em um teste **Quantiferon-TB Gold-in-Tube** = **R$ 3,06**

Tabela 5 - Apuração do custo unitário da mão-de-obra direta envolvida nas fases de realização do Quantiferon-TB Gold-in-Tube segundo categoria profissional (mão-de-obra direta)

| Fases | Setor de Imunologia | Categoria Profissional | Tempo Segundo | Salário/ Segundo | Custo (R$) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Flebotomia** | Conferência | Técnico de Laboratório | 280 | 0,0027 | 0,756 |
| | Coleta de sangue | Enfermeiro | 360 | 0,0064 | 2,304 |
| | | **TOTAL** | **640** | | **3,06** |
| **1ª Etapa: Incubação do Sangue** | Incubação (20 horas) | Técnico de Laboratório | 186 | 0,0027 | 0,5022 |
| | Centrifugação (15 minutos) | Técnico de Laboratório | | | |
| | Retirada da amostra de plasma | Técnico de Laboratório | | | |
| | Armazenamento na geladeira | Técnico de Laboratório | | | |
| **2ª Etapa: IFN-γ ELISA** | Estabilização das amostras à temperatura ambiente (60 minutos) | Técnico de Laboratório | 630 | 0,0027 | 1,7010 |
| | Retirada das fitas desnecessárias | Técnico de Laboratório | | | |
| | Reconstituição do Kit Standard liofilizado com o volume de água deionizada | Técnico de Laboratório | | | |
| | Reconstituição e diluição do conjugado | Técnico de Laboratório | | | |
| | Homogeneização da amostra | Técnico de Laboratório | | | |
| | Adição do conjugado nos poços de ELISA | Técnico de Laboratório | | | |
| | Adição da amostra de plasma nos poços de ELISA | Técnico de Laboratório | | | |
| | Mistura do conjugado com a amostra de plasma com agitador de microplacas | Técnico de Laboratório | | | |
| | Incubação da placa à | Técnico de | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| temperatura ambiente (120 minutos) | Laboratório | | |
| Preparo do tampão e lavagem dos poços | Técnico de Laboratório | | |
| Adição de substrato enzimático | Técnico de Laboratório | | |
| Incubação da placa à temperatura ambiente (30 minutos) | Técnico de Laboratório | | |
| Adição de solução de paragem enzimática | Técnico de Laboratório | | |
| Mensuração da densidade óptica | Técnico de Laboratório | | |
| Cálculos e interpretação dos testes | Técnico de Laboratório | | |
| Impressão/ Resultado | Técnico de Laboratório | | |
| **TOTAL** | | **816** | **2,2032** |

Fonte: Elaborada pela autora.

**1ª Etapa: Incubação do Sangue + 2ª Etapa: IFN-γ ELISA**

Para **Enfermeiro**

CUDmo = -

CUDmo = -

Para **Técnico de Laboratório**

CUDmo = 820 x 0,0027

CUDmo = **R$ 2,2032**

Custo total da mão-de-obra utilizada na **1ª Etapa: Incubação do Sangue + 2ª Etapa: IFN-γ ELISA** em um teste **Quantiferon-TB Gold-in-Tube** = **R$ 2,2032**

Custo total da mão-de-obra utilizada na **Flebotomia + 1ª Etapa: Incubação do Sangue + 2ª Etapa: IFN-γ ELISA** em um teste **Quantiferon-TB Gold-in-Tube** = **R$ 5,2632**

- **Reagentes e Materiais de Consumo**

Foram considerados todos os reagentes e materiais de consumo utilizados na realização da análise em todas as fases. Os custos foram obtidos através de notas fiscais emitidas pelos fornecedores, no Laboratório de Imunologia do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo. **(Tabelas 6, 7, 8 e 9).**

- **Cálculo do custo unitário de reagentes e materiais de consumo para realização de PT**

Para a realização de uma **PT,** os reagentes são: Frasco de PPD RT-23 2UT/1.5 ml (total de custos **R$ 9,74**) e materiais de consumo que são: luvas de procedimento, algodão, álcool seringa agulhada, coletor de seringas, termômetro com alarme, régua milimetrada para leitura de PPD, caixa térmica e gelox (total de custo **R$ 3, 0935**).

Total de reagentes e materiais de consumo da **PT: R$ 12,8335**.

Tabela 6 - Apuração dos custos de reagentes utilizados para a realização da PT

| Reagentes | Quantidade | Custo Total | N de Determinações | Custo Unitário (R$) |
|---|---|---|---|---|
| Frasco PPD RT-23 2UT/0.1 ml | 17 | 1655,80 | 170 | 9,74 |
| **TOTAL** | | **1655,80** | | **9,74** |

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 7 - Apuração dos custos de materiais de consumo utilizados para a realização da PT

| Materiais | Quantidade | Custo Total (R$) | Nº de Determinações | Custo Unitário* (R$) |
|---|---|---|---|---|
| Algodão | 1 pct 500g | 6,30 | 480 | 0, 0131 |
| Álcool | 1L | 3,80 | 250 | 0, 0152 |
| Luvas de procedimento | 200 | 24,08 | 200 | 0, 1204 |
| Seringa agulhada | 200 | 240,00 | 200 | 1, 2000 |
| Coletor de seringas | 6 | 13,44 | 164 | 0, 0819 |
| Termômetro com alarme | 1 | 32,00 | 164 | 0, 1951 |
| Régua milimetrada | 3 | 2,70 | 164 | 0, 0164 |
| Caixa Isotérmica | 3 | 216,00 | 164 | 1, 3170 |
| Gelox | 9 | 22,05 | 164 | 0, 1344 |
| **TOTAL** | | **560,37** | | **3,0935** |

Fonte: Elaborada pela autora.
*Os custos unitários foram obtidos pelo Laboratório de Imunologia do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo.

- **Cálculo do custo unitário de reagentes e materiais de consumo para realização de teste Quantiferon-TB Gold-in-Tube**

Para realização de um teste Quantiferon-TB Gold-in-Tube, há necessidade de maior gasto com reagentes e materiais de consumo. São utilizados kits de teste Quantiferon-TB Gold-in-Tube, contendo reagentes nos tubos para a colheita de sangue e reagentes para realização do ELISA.

O custo de reagentes foi mensurado pelo kit de teste Quantiferon-TB Gold-in-Tube em **R$ 79,61**. Os materiais de consumo foram: luvas de procedimento, agulha vacutainer, garrote, algodão, álcool, coletor de seringas, ependorf, criotubo, colour Coded insert (vermelho e azul), Pyrogen, DNA Free (200µl - com filtro e estéril), D1000 Diamond®Tipack 100-1000µl (com filtro e estéril). O custo de materiais de consumo foi mensurado em **R$ 4,2537.**

Total de reagentes e materiais de consumo para o teste Quantiferon-TB Gold-in-Tube: **R$ 83,8637.**

Tabela 8 - Apuração dos custos de reagentes utilizados para a realização do Quantiferon-TB Gold-in-Tube

| Reagentes | Quantidade | Custo Total | N de Determinações | Custo Unitário (R$) |
|---|---|---|---|---|
| Tubos para coleta de sangue QuantiFERON®-TB Gold IT | 600 | 7374,00 | 200 | 36,87 |
| Kit ELISA QuantiFERON®-TB Gold | 4 | 9916,00 | 232 | 42,74 |
| **TOTAL** | | **17290,00** | | **79,61** |

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 9 - Apuração dos custos de materiais de consumo utilizados para a realização do Quantiferon-TB Gold-in-Tube

| Materiais | Quantidade | Custo Total (R$) | Nº de Determinações | Custo Unitário* (R$) |
|---|---|---|---|---|
| **Garrote** | **6** | **5,28** | **164** | **0,0321** |
| **Algodão** | **1 pct 500g** | **6,30** | **480** | **0,0131** |
| **Álcool** | **1L** | **3,80** | **250** | **0,0152** |
| **Luvas de procedimento** | **200** | **24,08** | **200** | **0,1204** |
| **Agulha Vacutainer** | **200** | **38,40** | **200** | **0,1920** |
| **Coletor de seringas** | **3** | **6,72** | **164** | **0,0409** |
| **Ependorf** | **656** | **164,00** | **164** | **1,0000** |
| **Criotubo - Microtube 2ml** | **1000** | **710,00** | **333** | **2,1300** |
| **Tampa (Colour Coded insert, Vermelho)** | **500** | **45,00** | **500** | **0,0900** |
| **Tampa (Colour Coded insert, Azul)** | **500** | **45,00** | **500** | **0,0900** |
| **Ponteira Pyrogen, DNA Free (200µl - com filtro e estéril)** | **200** | **66,00** | **200** | **0,3300** |
| **Ponteira D1000 Diamond®Tipack 100-1000µl (com filtro e estéril)** | **192** | **38,40** | **192** | **0,2000** |
| **TOTAL** | | **1152,98** | | **4, 2537** |

Fonte: Elaborada pela autora.
*Os custos unitários foram obtidos pelo Laboratório de Imunologia do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo.

- **Depreciação**

Os critérios básicos de depreciação de bens, de acordo com a legislação fiscal, estão consolidados no regulamento do Imposto de Renda em seus artigos 305 e 323. A instrução normativa SRF nº. 162, de 31/12/98, aprovou uma extensa relação de bens, com seus respectivos prazos normais de vida útil e taxas anuais de depreciação, que foi ampliada pela Instrução Normativa SRF nº. 130, de 10/11/99. A mesma legislação (artigo 312) estabelece a depreciação em função do número de horas diárias de operação, como descrito a seguir: um turno de 8 horas, coeficiente 1,0; dois turnos de 8 horas, coeficiente 1,5; três turnos de 8 horas, coeficiente 2,0. Sendo assim, para equipamentos com 8 horas de uso ficaria 10% de depreciação ao ano e vida útil de 10 anos, para equipamentos com 16 horas de uso diário 15% de depreciação ao ano e para equipamentos em uso por 24 horas 20% de depreciação ao ano e uma vida útil de cinco anos. Já sistemas de processamento de dados também têm 20% de

depreciação ao ano e cinco anos de vida útil. Existem vários métodos para calcular a depreciação. O mais tradicionalmente utilizado é o método das cotas constantes **(Tabela 10)**, com o uso da **Fórmula 2.**

**(2) D = C – V/ N**

Onde:

D = Depreciação anual

C = Custo do equipamento

V = Valor estimado do equipamento na época da substituição (ou valor residual estimado)

N = Número de anos de vida útil estimado para o equipamento

Tabela 10 - Cálculo da depreciação dos equipamentos no Centro de Custo Imunologia segundo tipo de equipamento utilizado

| **Geladeira (**)** | | | **Estufa (*)** | | | **Centrífuga (*)** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Anos de Uso** | **Valor do Aparelho (R$)** | **Valor Depreciado (R$)** | **Anos de Uso** | **Valor do Aparelho (R$)** | **Valor Depreciado (R$)** | **Anos de Uso** | **Valor do Aparelho (R$)** | **Valor Depreciado (R$)** |
| 1 | 840,00 | 672,00 | 1 | 45000,00 | 40500,00 | 1 | 7600,00 | 6840,00 |
| 2 | 672,00 | 504,00 | 2 | 40500,00 | 36000,00 | 2 | 6840,00 | 6080,00 |
| 3 | 504,00 | 336,00 | 3 | 36000,00 | 31500,00 | 3 | 6080,00 | 5320,00 |
| 4 | 336,00 | 168,00 | 4 | 31500,00 | 27000,00 | 4 | 5320,00 | 4560,00 |
| 5 | 168,00 | zero | 5 | 27000,00 | 22500,00 | 5 | 4560,00 | 3800,00 |
| 6 | | | 6 | 22500,00 | 18000,00 | 6 | 3800,00 | 3040,00 |
| 7 | | | 7 | 18000,00 | 13500,00 | 7 | 2280,00 | 2280,00 |
| 8 | | | 8 | 13500,00 | 9000,00 | 8 | 1520,00 | 1520,00 |
| 9 | | | 9 | 9000,00 | 4500,00 | 9 | 760,00 | 760,00 |
| 10 | | | 10 | 4500,00 | zero | 10 | 760,00 | zero |

Fonte: Ministério da Fazenda / Nota: (*) Depreciação = 10% a.a.; Vida Útil = 10 anos / (**) Depreciação = 20% a.a.; Vida Útil = 5 anos

Tabela 10 - Cálculo da depreciação dos equipamentos no Centro de Custo Imunologia segundo tipo de equipamento utilizado (continuação)

| Lavadora de Microplacas(*) | | | Leitora de Microplacas (*) | | | Computador (**) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Anos de Uso** | **Valor do Aparelho (R$)** | **Valor Depreciado (R$)** | **Anos de Uso** | **Valor do Aparelho (R$)** | **Valor Depreciado (R$)** | **Anos de Uso** | **Valor do Aparelho (R$)** | **Valor Depreciado (R$)** |
| 1 | 5420,00 | 4878,00 | 1 | 6500,00 | 5850,00 | 1 | 2200,00 | 1760,00 |
| 2 | 4878,00 | 4336,00 | 2 | 5850,00 | 5200,00 | 2 | 1760,00 | 1320,00 |
| 3 | 4336,00 | 3794,00 | 3 | 5200,00 | 4550,00 | 3 | 1320,00 | 880,00 |
| 4 | 3794,00 | 3252,00 | 4 | 4550,00 | 3900,00 | 4 | 880,00 | 440,00 |
| 5 | 3252,00 | 2710,00 | 5 | 3900,00 | 3250,00 | 5 | 440,00 | zero |
| 6 | 2710,00 | 2168,00 | 6 | 3250,00 | 2600,00 | 6 | | |
| 7 | 2168,00 | 1626,00 | 7 | 2600,00 | 1950,00 | 7 | | |
| 8 | 1626,00 | 1084,00 | 8 | 1950,00 | 1300,00 | 8 | | |
| 9 | 1084,00 | 542,00 | 9 | 1300,00 | 650,00 | 9 | | |
| 10 | 542,00 | zero | 10 | 650,00 | zero | 10 | | |

Fonte: Ministério da Fazenda / Nota: (*) Depreciação = 10% a.a.; Vida Útil = 10 anos / (**) Depreciação = 20% a.a.; Vida Útil = 5 anos

Tabela 10 - Cálculo da depreciação dos equipamentos no Centro de Custo Imunologia segundo tipo de equipamento utilizado (continuação)

| Impressora (**) | | |
|---|---|---|
| **Anos de Uso** | **Valor do Aparelho (R$)** | **Valor Depreciado (R$)** |
| 1 | 300,00 | 240,00 |
| 2 | 240,00 | 180,00 |
| 3 | 180,00 | 120,00 |
| 4 | 120,00 | 60,00 |
| 5 | 60,00 | zero |
| 6 | | |
| 7 | | |
| 8 | | |
| 9 | | |
| 10 | | |

Fonte: Ministério da Fazenda / Nota: (*) Depreciação = 10% a.a.; Vida Útil = 10 anos / (**) Depreciação = 20% a.a.; Vida Útil = 5 anos

- **Cálculo do custo unitário da depreciação**

**PT**

Para calcular a depreciação por exame, utilizou-se o valor depreciado mensal pelo número de exames realizados nesse período **(Tabela 11),** com o uso da **Fórmula 3.**

**(3) CUDdep =CDm/ N**

Onde:
CUDdep = Custo unitário direto da depreciação
CDm = Custo da depreciação mensal
N = Número de exames

O cálculo abaixo se refere ao custo unitário da depreciação dos equipamentos utilizados na realização da PT.

CUDdep =14,00/ 164
CUDdep = **R$ 0, 0853**

Tabela 11 - Custo da depreciação segundo tipo de equipamento utilizado por exame PT

| Equipamento | Valor depreciado (R$) | Valor /Ano depreciado (R$) (I) | Valor Mês (R$) (II) | Valor Exame (R$) (III) |
|---|---|---|---|---|
| Geladeira | 168,00 | 168,00 | 14,00 | 0,0853 |
| **TOTAL** | | | **14,00** | **0, 0853** |

Fonte: Tabela 10
Nota: Geladeira adquirida em 2009 = 840,00 – 4 anos de uso/ (I) Valor/ano; (II) Valor depreciado/ 12; (III) Valor/mês/nº exames

**Quantiferon-TB Gold-in-Tube**

Para calcular a depreciação por exame, utilizou-se o valor depreciado mensal pelo número de exames realizados no centro de custo Imunologia **(Tabela 12),** com o uso da **Fórmula 3.**

**(3) CUDdep =CDm/ Nimuno**

Onde:
CUDdep = Custo unitário direto da depreciação
CDm = Custo da depreciação mensal
Nimuno = Número de exames no centro de custo Imunologia

O cálculo abaixo se refere ao custo unitário da depreciação dos equipamentos utilizados no centro de custo Imunologia.

CUDdep = 579,31/ 640
CUDdep = **R$ 0,9049**

Tabela 12 - Custo da depreciação no centro de custo Imunologia segundo tipo de equipamento utilizado por exame Quantiferon-TB Gold-in-Tube

| Equipamento | Valor depreciado (R$) | Valor /Ano depreciado (R$) (I) | Valor Mês (R$) (II) | Valor Exame (R$) (III) |
|---|---|---|---|---|
| Estufa | 31500,00 | 4500,00 | 375,00 | 0,5859 |
| Centrífuga | 6080,00 | 760,00 | 63,33 | 0,0989 |
| Lavadora de Microplacas | 3794,00 | 542,00 | 45,16 | 0,0705 |
| Leitora de Microplacas | 4550,00 | 650,00 | 54,16 | 0,0846 |
| Computador | 1760,00 | 440,00 | 36,66 | 0,0572 |
| Impressora | 240,00 | 60,00 | 5,00 | 0,0078 |
| **TOTAL** | | | **579,31** | **0, 9049** |

Fonte: Tabela 10
Nota: Estufa adquirida em 2010 = 45000,00 – 3 anos de uso; Centrífuga adquirida em 2011 = 7600,00 – 2 anos de uso; Lavadora de Microplacas adquirida em 2010 = 5420,00 – 3 anos de uso; Leitora de Microplacas adquirida em 2010 = 6500,00 – 3 anos de uso; Computador adquirido em 2012 = 2.200,00 – 1 ano de uso; Impressora adquirida em 2012 = 300,00 – 1 ano de uso / (I) Valor/ano; (II) Valor depreciado/ 12; (III) Valor/mês/nº exames

- **Manutenção**

Estão incluídos nos custos de manutenção os gastos com manutenção preventiva, como limpeza, controle de temperatura, lubrificação e checagem de lâmpadas, mais os gastos com manutenção reparativa, quando necessário.

Para base de cálculo foi utilizado como gasto anual 10% do valor do equipamento (Sannazzaro, 1998) **(Tabelas 13 e 14)**, com o uso da **Fórmula 4.**

**(4) CUDma = CMm/ N**

Onde:
CUDma = Custo unitário direto da manutenção
CMm = Custo da manutenção mensal
N = Número de exames

O cálculo abaixo se refere ao custo unitário da manutenção relacionada à PT.

CUDma = 7,00/ 164
CUDma = **R$ 0,0426**

Tabela 13 - Custo da manutenção segundo tipo de equipamento utilizado por exame (PT)

| **Equipamento** | **Valor do Equipamento (R$)** | **Custo da Manutenção (R$)** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Anual (I)** | **Mensal (II)** | **Por exame (III)** |
| Geladeira | 840,00 | 84,00 | 7,00 | 0,0426 |
| | | **TOTAL** | | **0,0426** |

Fonte: Adaptado de Sannazzaro, 1998[132].
Nota: (I) 10%; (II) 12 meses; (III) Mensal / nº de exames (Média: 164)

**(4) CUDma = CMm/ NImuno**

Onde:
CUDma = Custo unitário direto da manutenção
CMm = Custo da manutenção mensal
NImuno = Número de exames no centro de custo Imunologia

O cálculo abaixo se refere ao custo unitário da manutenção relacionada ao **Quantiferon-TB Gold-in-Tube**

CUDma = 579,31/ 640

CUDma = **R$ 0,8724**

Tabela 14 - Custo da manutenção no centro de custo Imunologia segundo tipo de equipamentos utilizados por exame (Quantiferon-TB Gold-in-Tube)

| **Equipamento** | **Valor do Equipamento (R$)** | **Custo da Manutenção (R$)** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Anual (I)** | **Mensal (II)** | **Por exame (III)** |
| Estufa | 45000,00 | 4500,00 | 375,00 | 0,5859 |
| Centrífuga | 7600,00 | 760,00 | 63,33 | 0,0989 |
| Lavadora de Microplacas | 5420,00 | 542,00 | 45,16 | 0,0705 |
| Leitora de Microplacas | 6500,00 | 650,00 | 54,16 | 0,0846 |
| Computador | 2200,00 | 220,00 | 18,33 | 0,0286 |
| Impressora | 300,00 | 30,00 | 2,50 | 0,0039 |
| | | **TOTAL** | | **0,8724** |

Fonte: Adaptado de Sannazzaro, 1998[132].
Nota: (I) 10%; (II) 12 meses; (III) Mensal / nº de exames (Média: 640)

- **Apuração do Custo Unitário da PT e do Quantiferon-TB Gold-in-Tube**

Após a apuração dos custos diretos, chegou-se ao custo unitário final da **PT** e do **Quantiferon-TB Gold-in-Tube** conforme cálculo abaixo:

**(5)** CUA = CUDmo + CUDr + CUDmc + CUDdep + CUDma

Onde:

CUA = Custo unitário da análise

CUDmo = Custo unitário direto da mão-de-obra envolvida

CUDr = Custo unitário direto de reagentes

CUDmc = Custo unitário direto de material de consumo

CUDdep = Custo unitário direto da depreciação

CUDma = Custo unitário direto da manutenção

- **Cálculo do custo final da PT**

**CUA = 4,99 + 9,74 + 3,0935 + 0,0853 + 0,0426**

**CUA = R$ 17,947**

Tabela 15 - Apuração do custo unitário da PT segundo tipo de custo

| | Tipo de Custo | Tabelas de Origem | Custo (R$) |
|---|---|---|---|
| Direto | Mão-de-Obra Direta | **Tabela 4** | **4,99** |
| | Reagentes | **Tabela 6** | **9,74** |
| | Material de Consumo | **Tabela 8** | **3,0935** |
| | Depreciação | **Tabela 11** | **0,0853** |
| | Manutenção | **Tabela 13** | **0,0426** |
| | | **Sub-Total** | **17,947** |

Fonte: Elaborada pela autora.

**Cálculo do custo final do Quantiferon-TB Gold-in-Tube**

**CUA = 5,26 + 79,61 + 4,2537 + 1,6555 + 0,8724**

**CUA = R$ 91,64**

Tabela 16 - Apuração do custo unitário do Quantiferon-TB Gold-in-Tube segundo tipo de custo

| | Tipo de Custo | Tabelas de Origem | Custo (R$) |
|---|---|---|---|
| Direto | Mão-de-Obra Direta | **Tabela 5** | **5,26** |
| | Reagentes | **Tabela 7** | **79,61** |
| | Material de Consumo | **Tabela 9** | **4,2537** |
| | Depreciação | **Tabela 12** | **1,6555** |
| | Manutenção | **Tabela 14** | **0,8724** |
| | | **Sub-Total** | **91,64** |

Fonte: Elaborada pela autora.

5.1.2 Caso de referência: considerando como medida de desfecho número de indivíduos corretamente classificados pelos testes

a) Comparação das estratégias de diagnóstico da ILTB em relação à estratégia de PT de 10mm ou mais como referência

A prova tuberculínica com ponto de corte de 10mm ou mais representou a estratégia de menor custo, enquanto o uso isolado da nova tecnologia QTF para o diagnóstico de ILTB na população de profissionais de saúde foi a que respondeu por maiores custos para o sistema público de saúde. Em contrapartida, o número de indivíduos corretamente classificados pelo QTF-GIT foi o mais elevado, superando substancialmente os demais.

A estratégia mais custo-efetiva correspondeu ao uso da PT com o ponto de corte recomendado na atualidade (≥10mm) pelo PNCT para o manejo da suspeita de ILTB entre profissionais de saúde, com um custo de R$ 11,06 por indivíduo corretamente classificado (tabela 17). Cabe ser destacado ainda o custo adicional mínimo representado pelo uso da PT com ponto de corte de 5mm ou mais (R$ 2,94), que necessita de exploração adicional nas análises de sensibilidade. A estratégia que combina o uso de PT ≥ 10mm seguida do QTF-GIT apresentou-se dominada na análise de custo-efetividade incremental, por apresentar maiores custos e número menor de indivíduos corretamente diagnosticados que a combinação de PT ≥ 5mm + QTF-GIT. A incorporação do uso isolado do QTF-GIT para a indicação pretendida resultaria em um custo adicional de mais de R$ 117,68 em relação à estratégia diagnóstica hoje recomendada.

Tabela 17 - Comparação das estratégias de diagnóstico da ILTB em relação à estratégia de PT de 10mm ou mais como referência, considerando como medida de desfecho número de indivíduos corretamente classificados pelos testes

| **Estratégias** | **Custo (em R$)** | **Custo Incremental (em R$)** | **Efetividade (indivíduo corretamente classificado)** | **Efetividade Incremental** | **Custo/ individuo corretamente classificado (em R$)** | **RCEI (em R$)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 6.395 | _ | 11,06 | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 908,38 | 6.704 | 309 | 10,68 | 2,94 |
| PT ≥ 5mm/QTF-GIT | 110.209,00 | 39.510,49 | 8.222 | 1.827 | 13,40 | 21,63 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | *111.335,33* | *40.636,82* | *8.069* | *1.674* | *13,80* | *dominada* |
| QTF-GIT | 377.249,93 | 306.551,42 | 9.000 | 2.605 | 41,92 | 117,68 |

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: RCEI — Razão de custo-efetividade incremental

Obs: Como a RCEI é estimada em relação a estratégia de PT com ponto de corte de 10mm ou mais, apenas se demarcou a estratégia dominada, sem retirá-la da tabela.

b) Comparação das estratégias de diagnóstico da ILTB entre si

A comparação dos custos e efetividades entre todas as estratégias de diagnóstico sob exame novamente indicou que o uso sequencial do QTF após PT com ponto de corte igual ou acima de 10mm é dominada (maior custo e menor efetividade). A estratégia de uso isolado da PT ≥ 10mm continuou representando a estratégia mais custo-efetiva e, novamente, se observou diferenças mínimas no custo adicional por indivíduos manejado com a PT de 5mm ou mais. A utilização isolada do QTF-GIT revelou-se a estratégia de menor eficiência, com um custo adicional por profissional corretamente classificado de mais R$ 343,24 (tabela 18).

Tabela 18 - Comparação das estratégias de diagnóstico da ILTB entre si, considerando como medida de desfecho número de indivíduos corretamente classificados pelos testes

| **Estratégias** | **Custo (em R$)** | **Custo Incremental (em R$)** | **Efetividade** | **Efetividade Incremental** | **Custo/ indivíduo corretamente classificado (em R$)** | **RCEI (em R$)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 6.395 | _ | 11,06 | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 908,38 | 6.704 | 309 | 10,68 | 2,94 |
| PT ≥ 5mm/QTF-GIT | 110.209,00 | 38.602,11 | 8.222 | 1518 | 13,40 | 25,43 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | *111.335,33* | 1.126,33 | *8.069* | -153 | 13,80 | *dominada* |
| QTF-GIT | 377.249,93 | 265.914,60 | 9.000 | 931 | 41,92 | 285,62 |
| Retirando estratégias dominadas | | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 6.395 | _ | 11,06 | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 908,38 | 6.704 | 309 | 10,68 | 2,94 |
| PT ≥ 5mm/QTF-GIT | 110.209,00 | 38.602,11 | 8.222 | 1.518 | 13,40 | 25,43 |
| QTF-GIT | 377.249,93 | 267.040,93 | 9.000 | 778 | 41,92 | 343,24 |

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: RCEI — Razão de custo-efetividade incremental

Obs: Como a RCEI é estimada pela comparação das estratégias de diagnóstico da ILTB entre si, os cálculos do Custo Incremental foram realizados pela diferença entre o custo da estratégia e o custo da respectiva estratégia anterior. Os cálculos da Efetividade Incremental foram realizados pela diferença entre a efetividade da estratégia e a efetividade da respectiva estratégia anterior.

5.1.3 Caso de Referência: considerando como medida de desfecho número de casos evitados de tuberculose ativa

a) Comparação das estratégias de diagnóstico da ILTB em relação à estratégia de PT de 10mm ou mais como referência

Também para esse desfecho, a PT que usa o ponto de corte de 10mm se apresentou a estratégia de diagnóstico de ILTB mais custo-efetiva. Embora a PT com ponto de corte de

5mm resultou em maior efetividade, em termos de casos evitados de TB ativa, que a de 10mm. Entretanto, isso se dá a um custo de mais de R$180,00 por caso adicional evitado. As estratégias que utilizam QTF-GIT, de forma isolada ou combinada, encontraram-se dominadas, devido a seu maior custo e menor efetividade (tabela 19).

Tabela 19 - Comparação das estratégias de diagnóstico da ILTB em relação à estratégia de PT de 10mm ou mais como referência, considerando como medida de desfecho número de casos evitados de tuberculose ativa

| **Estratégias** | **Custo (em R$)** | **Custo Incremental (em R$)** | **Efetividade (caso evitado de TB)** | **Efetividade Incremental** | **Custo/ caso evitado de TB (em R$)** | **RCEI (em RS)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 3.881 | _ | 18,22 | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 908,38 | 3.886 | 5 | 18,43 | 181,68 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | *110.209,00* | 39.510,49 | *3.869* | -12 | 28,49 | *dominada* |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | *111.335,33* | 40.636,82 | *3.865* | -16 | 28,81 | *dominada* |
| *QTF-GIT* | *377.249,93* | 306.551,42 | *3.884* | 3 | 97,13 | *102.183,81* |
| **Retirando as estratégias dominadas** | | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 3.881 | _ | 18,22 | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 908,38 | 3.886 | 5 | 18,43 | 181,68 |
| *QTF-GIT* | *377.249,93* | 306.551,42 | *3.884* | 3 | 97,13 | *dominada* |

Fonte: Elaborada pela autora.
Legenda: RCEI — Razão de custo-efetividade incremental

b) Comparação das estratégias de diagnóstico de ILTB entre si

Como na análise da comparação anterior, o diagnóstico da ILTB com a PT com ponto de corte de ≥ 10mm e de ≥ 5mm corresponderam às estratégias de menor custo e maior efetividade, respectivamente, ainda que a primeira estratégia revele-se mais custo-efetiva. As duas modalidades de diagnóstico baseadas no uso sequencial da PT e QTF, nos casos em que esta primeira se mostra positiva, foram amplamente dominadas. Após a eliminação destas duas estratégias, o uso isolado do QTF apresenta um custo incremental de mais de R$ 300 mil reais, com uma efetividade menor em termos do número de casos evitados de TB, em relação a PT com ponto de corte de 5mm (tabela 20).

Tabela 20 - Comparação das estratégias de diagnóstico de ILTB entre si, considerando como medida de desfecho número de casos evitados de tuberculose ativa

| **Estratégias** | **Custo (em R$)** | **Custo Incremental (em R$)** | **Efetividade (caso evitado de TB)** | **Efetividade Incremental** | **Custo/ caso evitado de TB (em R$)** | **RCEI (em RS)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 3.881 | _ | 18,22 | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 908,38 | 3.886 | 5 | 18,43 | 181,68 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | *110.209,00* | *38.602,11* | *3.869* | *-17* | *28,49* | *dominada* |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | *111.335,33* | *1.126,33* | *3.865* | *-4* | *28,81* | *dominada* |
| *QTF-GIT* | 377.249,93 | 265.914,60 | 3.884 | 19 | 97,13 | 13.995,50 |
| **Retirando as estratégias dominadas** | | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 3.881 | _ | 18,22 | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 908,38 | 3.886 | 5 | 18,43 | 181,68 |
| *QTF-GIT* | 377.249,93 | 305.643,04 | 3.884 | -2 | 97,13 | dominada |

Fonte: Elaboração pela autora.

Legenda: RCEI — Razão de custo-efetividade incremental

5.1.4 Análise de Sensibilidade

No intuito de investigar as variáveis que impactavam com maior intensidade os modelos de decisão, foram elaborados diagramas de Tornado examinando os parâmetros listados na seção de método, qual sejam, prevalência de ILTB; proporção de casos de ILTB recente; risco de evolução da ILTB recente e remota para TB ativa; sensibilidade e especificidade dos testes diagnósticos; adesão ao tratamento da ILTB; eficácia do tratamento completo e parcial com INH para ILTB; custos do tratamento da ILTB e da TB; custos da PT e custos do QTF-GIT.

O diagrama de Tornado consiste numa representação gráfica de muitas análises de uma via em forma simultânea, sendo muito útil como análise de sensibilidade inicial. A finalidade do Tornado é apenas para ter uma ideia rápida de quão influentes são as distintas variáveis que incluímos no mesmo, de modo que quanto maior a "barra" de uma variável representada no diagrama de Tornado, maior será a influência exercida por ela nos resultados.

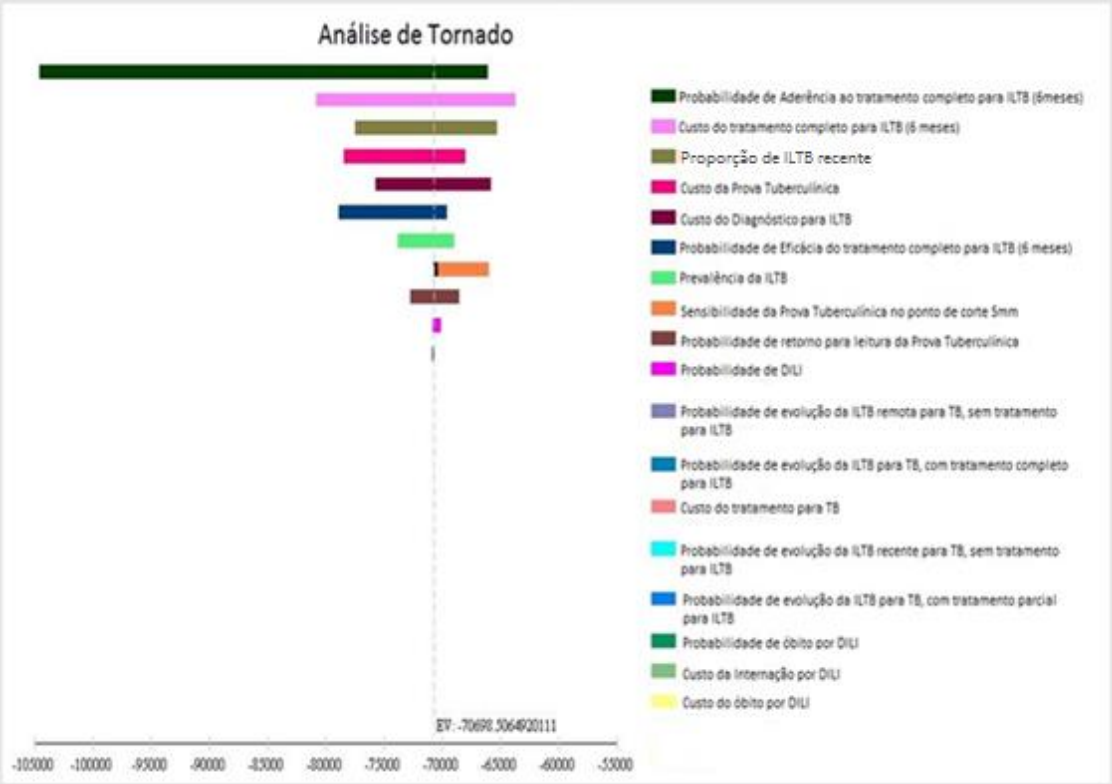
Os resultados oriundos desses diagramas orientaram as análises de sensibilidade dispostas a seguir, segundo cada medida de desfecho estudada.

a) Considerando como medida de desfecho número de indivíduos corretamente classificados pelos testes

As variáveis com potencial de maior impacto nos resultados obtidos foram: probabilidade de aderência ao tratamento completo da ILTB; custo do tratamento do ILTB com INH por 6 meses; proporção de ILTB recente; custo da PT; custo do diagnóstico de ILTB; eficácia do tratamento completo de ILTB; prevalência de ILTB entre profissionais de

saúde; sensibilidade da PT com ponto de corte de 5mm; probabilidade de retorno para leitura da PT; e, probabilidade de desenvolvimento de quadro grave de hepatotoxidade (DILI) com INH (figura 9).

Figura 9 - Diagrama de Tornado considerando o desfecho número de indivíduos corretamente classificados pelos testes diagnósticos para ILTB




Nas análises de sensibilidade univariadas realizadas, as duas únicas variáveis que se mostraram capazes de alterar o resultado de custo-efetividade, que tinha se mostrado no caso de referência a favor da PT com ponto de corte de 10mm ou mais, foram as sensibilidades das provas tuberculínicas com os dois pontos de corte estudados (tabela 21). Para todas as demais variáveis — probabilidade de retorno para a leitura de PT, proporção de ILTB recente, eficácia do tratamento de ILTB completo, aderência ao tratamento completo da ILTB com INH, custo do diagnóstico de ILTB, custo da PT, probabilidade de DILI grave, probabilidade de evolução de ILTB remota sem tratamento com INH para TB ativa, prevalência de ILTB entre os profissionais de saúde — a estratégia recomendada na atualidade pelo PNCT continuou mostrando-se mais custo-efetiva.

Tabela 21 – Análise de sensibilidade univariada, considerando o desfecho número de indivíduos corretamente classificados pelos testes diagnósticos para ILTB

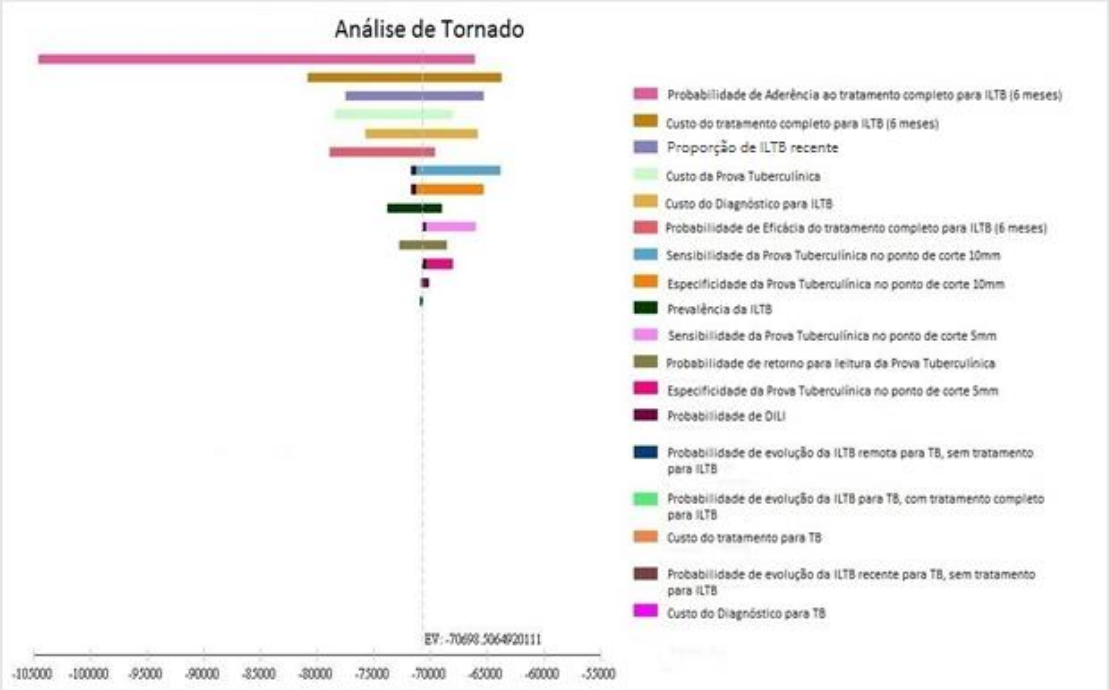
| Estratégias de Diagnóstico | Custo (em RS) | Custo Incremental (em R$) | Efetividade (Indivíduos corretamente classificados) | Efetividade Incremental | RCEI (em R$) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Caso de referência** | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 6.395 | _ | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 908,38 | 6.704 | 309 | 2,94 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 110.209,00 | 38.602,11 | 8.222 | 1.518 | 25,43 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 111.335,33 | 1.126,33 | 8.069 | -153 | *dominada* |
| QTF-GIT | 377.249,93 | 265.914,60 | 9.000 | 931 | 285,62 |
| **Sensibilidade da PT com ponto de corte de ≥ 10mm = 55%** | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 63.761,15 | _ | 5.545 | _ | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 7.845,74 | 6.704 | 1.159 | 6,76 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 100.471,72 | 28.864,83 | 7.406 | 702 | 41,12 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 110.209,00 | 9.737,28 | 8.222 | 816 | 11,93 |
| QTF-GIT | 377.249,92 | 267.040,92 | 9.000 | 778 | 343,24 |
| **Sensibilidade da PT com ponto de corte de ≥ 10mm = 95%** | | | | | |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | _ | 6.704 | _ | _ |
| PT ≥ 10mm | 79.967,16 | 8.360,27 | 7.090 | 386 | 21,66 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 110.209,00 | 30.241,84 | 8.222 | 1.132 | 26,71 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 124.779,16 | 14.570,16 | 8.612 | 390 | 37,36 |
| QTF-GIT | 377.249,92 | 252.470,76 | 9.000 | 388 | 650,70 |
| **Sensibilidade da PT com ponto de corte de ≥ 5mm = 68%** | | | | | |
| PT ≥ 5mm | 65.934,79 | _ | 6.163 | _ | _ |
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | 4.763,72 | 6.395 | 232 | 20,53 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 101.704,90 | 31.006,39 | 7.800 | 1.405 | 22,07 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 111.335,33 | 9.630,43 | 8.069 | 269 | 35,80 |
| QTF-GIT | 377.249,93 | 265.914,60 | 9.000 | 931 | 285,62 |
| **Sensibilidade da PT com ponto de corte de ≥ 5mm = 97%** | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 6.395 | _ | _ |
| PT ≥ 5mm | 79.854,70 | 9.156,19 | 7.284 | 889 | 10,30 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 111.335,33 | 31.480,63 | 8.069 | 785 | 40,10 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 122.077,72 | 10.742,39 | 8.674 | 605 | 17,76 |
| QTF-GIT | 377.249,92 | 255.172,20 | 9.000 | 326 | 782,74 |

Fonte: Elaborada pela autora.

b) Considerando como medida de desfecho número de casos evitados de tuberculose ativa

As variáveis com potencial de maior impacto nos resultados do segundo desfecho foram: probabilidade de aderência ao tratamento completo da ILTB; custo do tratamento do ILTB com INH por 6 meses; probabilidade de evolução de ILTB recente para TB ativa; custo da PT; custo do diagnóstico de ILTB; eficácia do tratamento completo de ILTB; sensibilidade da PT com ponto de corte de 10mm; especificidade da PT com ponto de corte de 10mm; prevalência de ILTB entre profissionais de saúde; probabilidade de retorno para leitura da PT; especificidade da PT com ponto de corte de 5mm e, probabilidade de desenvolvimento de quadro grave de hepatotoxidade DILI com INH (Figura 10).

Figura 10 - Diagrama de Tornado considerando o desfecho de casos de TB evitados pelos testes diagnósticos para ILTB




Nas análises de sensibilidade univariadas realizadas, as variáveis que se mostraram capazes de alterar o resultado de custo-efetividade, que também tinha se mostrado mais favorável a estratégia de PT com ponto de corte de 10mm ou mais, foram a sensibilidade e especificidade da PT de valores maior ou igual a 10mm e a sensibilidade da PT com ponto de cortes igual ou maior de 5mm (tabela 22).

Tabela 22 - Análise de sensibilidade univariada, considerando o desfecho de casos de TB evitados pelos testes diagnósticos para ILTB

| Estratégias de Diagnóstico | Custo (em RS) | Custo Incremental (em R$) | Efetividade (Casos evitados de TB) | Efetividade Incremental | RCEI (em R$) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Caso de referência** | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 3.881 | _ | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 908,38 | 3.886 | 5 | 181,68 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | *110.209,00* | *38.602,11* | *3.869* | *-17* | *dominada* |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | *111.335,33* | *1.126,33* | *3.865* | *-4* | *dominada* |
| QTF-GIT | 377.249,93 | 265.914,60 | 3.884 | 19 | 13.995,50 |
| **Sensibilidade da PT com ponto de corte de ≥ 10mm = 55%** | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 63.761,15 | _ | 3860 | _ | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 7.845,74 | 3886 | 26 | 301,76 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 100.481,72 | 28.874,83 | 3849 | -37 | *dominada* |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 110.209 | 9.727,28 | 3869 | 20 | 486,36 |
| QTF-GIT | 377.249,92 | 267.040,92 | 3884 | 15 | 17.802,73 |
| **Sensibilidade da PT com ponto de corte de ≥ 10mm = 95%** | | | | | |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | _ | 3886 | _ | _ |
| PT ≥ 10mm | 79.967,16 | 8.360,27 | 3898 | 12 | 696,69 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 110.209 | 30.241,84 | 3869 | -29 | *dominada* |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 124.779,16 | 14.570,16 | 3878 | 9 | 1.618,90 |
| QTF-GIT | 377.249,92 | 252.470,76 | 3884 | 6 | 42.078,46 |
| **Sensibilidade da PT com ponto de corte de ≥ 5mm = 68%** | | | | | |
| PT ≥ 5mm | 65.934,79 | _ | 3872 | _ | _ |
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | 4.763,72 | 3881 | 9 | 529,30 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 101.704,89 | 31.006,38 | 3858 | -23 | *dominada* |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 111.335,33 | 9.630,44 | 3865 | 7 | 1.375,78 |
| QTF-GIT | 377.249,92 | 265.914,59 | 3884 | 19 | 13.995,50 |
| **Sensibilidade da PT com ponto de corte de ≥ 5mm = 97%** | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 3881 | _ | _ |
| PT ≥ 5mm | 79.854,70 | 9.156,19 | 3900 | 19 | 481,90 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 111.335,33 | 31.480,63 | 3865 | -35 | *dominada* |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 122.077,72 | 10.742,39 | 3880 | 15 | 716,16 |
| QTF-GIT | 377.249,92 | 255.172,20 | 3884 | 4 | 63.793,05 |
| **Especificidade da PT com ponto de corte de ≥ 10mm = 43%** | | | | | |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | _ | 3886 | _ | _ |
| PT ≥ 10mm | 88.190,07 | 16.583,18 | 3881 | -5 | *dominada* |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 110.209,00 | 22.018,93 | 3869 | -12 | *dominada* |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 159.273,82 | 49.064,82 | 3865 | -4 | *dominada* |
| QTF-GIT | 377.249,92 | 217.976,10 | 3884 | 19 | 11.472,43 |
| **Especificidade da PT com ponto de corte de ≥ 10mm = 73%** | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 65.246,38 | _ | 3881 | _ | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 6.360,51 | 3886 | 5 | 1.272,10 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 87.397,56 | 15.790,67 | 3865 | -21 | *dominada* |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 110.209 | 22.811,44 | 3869 | 4 | 5.702,86 |
| QTF-GIT | 377.249,92 | 267.040,92 | 3884 | 15 | 17.802,73 |

Fonte: Elaborada pela autora.

Quando a especificidade da PT de 10mm é inferior a 58%, a PT com ponto de corte de 5mm se tornou mais custo-efetiva; em valores igual ou superior a esse, a PT com ponto de 10mm revelou-se mais custo-efetiva. A partir de valores de sensibilidade de PT de 10mm maior ou igual 85%, o resultado da RCEI se alterou a favor da PT com ponto de corte de 5mm. Quando a sensibilidade da PT de 5mm é inferior a 82,5%, a estratégia com ponto de corte de 5mm também se mostrou mais custo-efetiva. Já quando a sensibilidade da PT de 5mm é superior a 82,5%, a melhor RCEI foi a favor da estratégia de PT de 10mm.

Para qualquer variação da probabilidade de retorno para a leitura de PT, os resultados se mostraram em concordância com o caso de referência, isto é, a PT de 10mm foi a estratégia mais custo-efetiva. O mesmo se aplicou às variações dos valores de: proporção de ILTB recente, eficácia do tratamento de ILTB completo, aderência ao tratamento completo da ILTB com isoniazida (INH), prevalência de ILTB entre os profissionais de saúde, custo da PT, custo do tratamento completo da ILTB com INH, custo do diagnóstico de ILTB, sempre favorável a PT com ponto de corte ≥ 10mm.

## 5.2 **Discussão - Primeira Parte**

Um modelo de custo-efetividade, utilizando os testes PT e QTF-GIT, foi desenvolvido para avaliar os custos e as efetividades de cinco estratégias de diagnóstico e tratamento da ILTB entre os profissionais de saúde atuantes na atenção básica, expostos ao risco de tuberculose. Os profissionais de saúde apresentam risco elevado à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*[7]e consistem em uma população sobre a qual se reflete que a especificidade do QTF-GIT seja superior à especificidade da PT.

Os resultados do presente estudo revelaram que a estratégia PT≥10mm foi mais custo-efetiva. Estes achados são consistentes com os dados observados em dois estudos[27,133], tendo um deles sido recentemente publicado pelo Brasil, mas diferem da maioria dos estudos anteriores de análises de custo-efetividade. No estudo recentemente publicado no Brasil, Steffen[27] apresentou que a PT foi a estratégia mais custo-efetiva para evitar novos casos de TB em curto prazo. Já Diel apresentou que a combinação da PT + QTF foi mais custo-efetiva na Alemanha, seguida pela estratégia com QTF isolado[126,134]. Kowada e Marra apresentaram que em populações vacinadas com BCG a estratégia com QTF isolado foi a estratégia mais custo-efetiva para contatos de TB no Japão e Canadá, respectivamente[135,136]. Recentemente, De-Perio encontrou que o QTF foi mais custo-efetivo que a PT em profissionais de saúde nos Estados Unidos[137].

É notório que a inserção de IGRA tem avançado significativamente no diagnóstico da tuberculose e tem sido recomendado nos últimos anos como potencial substituto para a PT [23,24]. O *CDC (*do inglês *Centers for Disease Control and Prevention)* recomenda o uso do IGRA em todas as circunstâncias em que a PT é atualmente utilizada, inclusive nos profissionais de saúde[24]. Em contraste, *guideline* europeu publicado pelo *NICE* (do inglês *National Institute for Health and Clinical Excellence),* em 2006, no Reino Unido, recomenda seu uso como um teste sequencial, com sua realização restrita aos indivíduos em risco de ILTB e que apresentam um resultado positivo de PT[25]. Embora o QTF-GIT seja utilizado nos países desenvolvidos e já esteja padronizado no Brasil, ainda é comprado por custos elevados no mercado internacional. É válido destacar também que o Brasil ainda não possui um limiar próprio, sendo uma alternativa a adoção de limiar proposta pela OMS[101] de um a três vezes o PIB (Produto Interno Bruto) per capita. Entretanto, esta recomendação da OMS é feita para desfecho do tipo DALY (do inglês *Disability Adjusted Life Years*) e utilizada em alguns países como QALY (do inglês *Quality Adjusted Life Years*) e anos de vida salvo. Não há

recomendação formal de limite de ICER para "casos de tuberculose ativa evitados" ou "número de indivíduos corretamente classificados pelos testes".

Apesar do ensaio de QTF-GIT ser mais caro do que o ensaio da PT (R$91,64 vs. R$17,94), apresenta maior especificidade[69,70]e, portanto, leva à redução de resultados falso-positivos e evita o tratamento desnecessário da ILTB[138]. Além disso, o QTF-GIT reduz o número de visitas clínicas e aumenta a aderência ao tratamento com isoniazida pelos profissionais de saúde[139], o que reflete baixa confiança entre os profissionais de saúde nos resultados da PT [140,141]. Uma vez que não há teste padrão-ouro para a ILTB[107], espera-se uma redução significativa dos níveis de TB em profissionais de saúde através da combinação do melhor diagnóstico com a melhor aderência à profilaxia da ILTB.

O sistema de saúde no Brasil apresenta custos que são consideravelmente mais reduzidos do que os relatados em outros países, e estes custos mais reduzidos tiveram um impacto substancial nos resultados. Os custos de tratamento da TB no estudo foram obtidos por meio do Ministério da Saúde.

Para esta análise, optou-se por utilizar para a profilaxia de ILTB um períododе 6 meses com isoniazida, porque é um dos regimes recomendados de acordo com as diretrizes atuais e é considerado ser preferível do ponto de vista de custo-efetividade[5]. A análise de sensibilidade mostrou que o tratamento da ILTB por um período de nove meses com isoniazida obteve resultados semelhantes, porém um pouco menos custo-efetivo em comparação com um período de 6 meses.

É importante destacar que os custos gerais do tratamento da ILTB tiveram os custos da DILI incorporados e foram inseridos na análise de sensibilidade. Uma vez que a probabilidade de eventos adversos na população é baixa, o impacto da DILI nos custos gerais foi ínfimo. Além disso, os custos gerais do tratamento da ILTB foram reduzidos em virtude da baixa adesão a esse tratamento.

Além da acurácia dos testes, a prevalênciade de ILTB foi outro parâmetro com elevado grau de incerteza que se mostrou sensível em estudos anteriores. A prevalência de ILTB é estimada, geralmente, pelos inquéritos de PT e apresenta variação entre os profissionais de saúde[142-152]. Em nosso estudo, a prevalência de ILTB foi estimada a partir do inquérito do INATA e foi utilizada uma variação de prevalência de ILTB (36%-44%) na análise de sensibilidade, na qual foi observado que o QTF-GIT se mostrou menos custo-efetivo.

Algumas limitações são observadas em nosso estudo. Os custos para repetir a PT em profissionais de saúde que deixaram de retornar para a leitura do teste e os custos relacionados ao diagnóstico de conversão da PT não foram considerados. Além disso, a transmissão da

tuberculose (casos secundários) não foi contabilizada devido ao curto horizonte temporal do estudo e incerteza significativa que esta variável poderia acarretar para o modelo.

A PT é usada por mais de um século[153] e apresenta benefícios no tratamento da ILTB em situações em que a PT positiva está muito bem estabelecida[154,155] . Entretanto, é válido destacar que o treinamento para PT é demorado, complexo e pode gerar custos adicionais que não foram considerados nesse estudo.

Já o IGRA, apesar da clareza de um algoritmo de teste simplificado, a conveniência de menos visitas de retorno e os benefícios clínicos do menor número de resultados falso-positivos proporcionado pela uso da estratégia com QTF-GIT isolado (evita custos com tratamentos de ILTB desnecessários), ainda apresenta lacunas para detectar a infecção recente da TB[156], que possui o maior risco de progressão para doença ativa em uma coorte de contatos próximos[157], e apresenta diferença relativamente grande de custos entre as estratégias PT≥10mm e QTF-GIT.

Todavia, os tomadores de decisão em saúde devem levar em consideração aspectos de ordem cultural, epidemiológica e ética no processo decisório, evitando decisões baseadas exclusivamente em análises econômicas.

Uma vez que a estrutura do sistema de saúde local, financiamento e salários, bem como outros parâmetros é muito variável, há muita dificuldade em generalizar para outros países.

A análise atual sugere que a PT se constitui na estratégia de rastreio para ILTB mais rentável no cenário brasileiro, mesmo após uma redução significativa nos custos do QTF-GIT e apesar do elevado número de indivíduos submetidos ao tratamento da ILTB. Mais estudos sobre custo-efetividade desta nova tecnologia a longo prazo nesta população, ainda são necessários.

## 5.3 **Resultados da Segunda Parte**

### 5.3.1 Infecção Latente Tuberculosa (ILTB) entre profissionais de saúde da atenção básica em cidades de cinco regiões brasileiras

Dos 716 profissionais de saúde identificados na atenção básica, foram excluídos 7 (0,9%) deles porque apresentavam TB ativa ou se encontravam em tratamento para TB e 1 (0,01%) porque apresentou resultado positivo na verificação do status HIV pelo teste rápido. Deste modo, a amostra foi constituída por 708 profissionais de saúde.

Dos 708 profissionais de saúde incluídos na amostra, 39 (18,75%) apresentaram ILTB na Região Sudeste (Vitória); 40 (26,14%) apresentaram ILTB na Região Centro-Oeste (Cuiabá); 40 (30,53%) apresentaram ILTB na Região Norte (Manaus); 50 (38,46%) apresentaram ILTB na Região Nordeste (Salvador) e 27 (31,40%) apresentaram ILTB na Região Sul (Porto Alegre), conforme Tabela 23.

Tabela 23 - Infecção Latente Tuberculosa (ILTB) em profissionais de saúde da atenção básica, em cidades de cinco regiões brasileiras

| | **Quantiferon-TB Gold-in-Tube (QTF-GIT)** | | **Valor-*p*** |
|---|---|---|---|
| | **ILTB - n (%)** | **ILTB + n (%)** | |
| **REGIÃO SUDESTE** | | | **0,002** |
| **Vitória** | 169 (81,25) | 39 (18,75) | |
| **REGIÃO CENTRO-OESTE** | | | |
| **Cuiabá** | 113 (73,86) | 40 (26,14) | |
| **REGIÃO NORTE** | | | |
| **Manaus** | 91 (69,47) | 40 (30,53) | |
| **REGIÃO NORDESTE** | | | |
| **Salvador** | 80 (61,54) | 50 (38,46) | |
| **REGIÃO SUL** | | | |
| **Porto Alegre** | 59 (68,60) | 27 (31,40) | |

Fonte: Elaborada pela autora.

### 5.3.2 Variáveis analisadas na dimensão de características individuais

Na análise univariada da dimensão de características individuais (Tabela 24), entre os profissionais de saúde do sexo masculino 37,33% apresentaram ILTB, comparado com 26,54% do sexo feminino (p=0,048). Foi observado que 32,96% dos profissionais de saúde com idade ≥ 41 anos apresentaram ILTB, comparado com 22,19% entre aqueles <41 anos de idade (p=0,001).

Entre aqueles que possuíam contato próximo com familiar com TB 36,43% apresentaram ILTB, comparado com 25,73% entre aqueles que não possuíam contato próximo com familiar com TB (p=0,014).

Já entre aqueles em que foi identificada a presença de cicatriz vacinal BCG 25,32% apresentaram ILTB, comparado com 44,32% entre aqueles que não apresentaram cicatriz vacinal BCG (p<0,001).

Entre os profissionais que possuíam comorbidades 33,72% apresentaram ILTB, comparado com 25,75% entre os que não possuíam comorbidades (p=0,042). Profissionais de saúde com status de tabagismo fumante (40,58%) foram os que mais apresentaram ILTB (p=0,012), enquanto que entre aqueles que se identificaram etilistas 30,39% apresentaram ILTB, comparado com 25,62% entre os que não se identificaram etilistas (p=0,160).

Tabela 24 - Variáveis analisadas na dimensão de características individuais

| | QTF-GIT | | Valor-*p* |
|---|---|---|---|
| | **ILTB - n (%)** | **ILTB + n (%)** | |
| **Sexo** | | | **0,048** |
| Feminino | 465 (73,46) | 168 (26,54) | |
| Masculino | 47 (62,67) | 28 (37,33) | |
| **Idade** | | | **0,001** |
| **< 41 anos** | 270 (77,81) | 77 (22,19) | |
| **≥ 41 anos** | 242 (67,04) | 119 (32,96) | |
| **Contato próximo com familiar comTB** | | | **0,014** |
| Não | 430 (74,27) | 149 (25,73) | |
| Sim | 82 (63,57) | 47 (36,43) | |
| **Presença de cicatriz vacinal BGG** | | | **< 0,001** |
| Não | 49 (55,68) | 39 (44,32) | |
| Sim | 463 (74,68) | 157 (25,32) | |
| **Comorbidades** | | | **0,042** |
| Não | 398 (74,25) | 138 (25,75) | |
| Sim | 114 (66,28) | 58 (33,72) | |
| **Status Tabagismo** | | | **0,012** |
| Não-Fumante | 471 (73,71) | 168 (26,29) | |
| Fumante | 41 (59,42) | 28 (40,58) | |
| **Etilista** | | | **0,160** |
| Não | 299 (74,38) | 103 (25,62) | |
| Sim | 213 (69,61) | 93 (30,39) | |

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: TB – tuberculose; BCG - Bacillo Camette Guerin; QTF-GIT – Quantiferon TB Gold-In-Tube; ILTB – infecção latente tuberculosa.

***Variáveis analisadas na dimensão de características individuais (demográficas, epidemiológicas e clínicas) em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil.**

**Características Individuais (demográficas, epidemiológicas e clínicas)**

Sexo (feminino ou masculino); idade (<41 anos ou ≥41 anos); contato próximo com familiar com TB (não ou sim); presença de cicatriz vacinal BCG (não ou sim); comorbidades (não ou sim); status tabagismo (não-fumante ou fumante); etilista (não ou sim).

### 5.3.3 Variáveis analisadas na dimensão de características ocupacionais

Na análise univariada da dimensão de características ocupacionais (Tabela 25), entre os profissionais de saúde que pertencem à categoria da Enfermagem 31,64% apresentaram ILTB, comparado com 24,13% que não pertenciam a esta categoria (p=0,026).

Entre aqueles que trabalham em Unidade de Saúde com PCT 30,09% apresentaram ILTB, comparado com 23,17% profissionais de saúde que trabalham em unidades sem PCT (p=0,050). Entre aqueles que possuíam tempo igual ou superior a 10 anos de trabalho na atenção básica 30,96% apresentaram ILTB, comparado com 25,53% entre os que possuíam tempo inferior a 10 anos de trabalho na atenção básica (p=0,114). Já entre aqueles que utilizavam sempre a N-95 18,18% apresentaram a ILTB, comparado com 28,31% entre os que não utilizavam sempre a N-95 (p=0,146).

Tabela 25 - Variáveis analisadas na dimensão de características ocupacionais

| | **QTF-GIT** | | **Valor-*p*** |
|---|---|---|---|
| | **ILTB - n (%)** | **ILTB + n (%)** | |
| **Profissional de Enfermagem** | | | **0,026** |
| Não | 283 (75,87) | 90 (24,13) | |
| Sim | 229 (68,36) | 106 (31,64) | |
| **Trabalha em Unidade de Saúde com PCT** | | | **0,050** |
| Não | 189 (76,83) | 57 (23,17) | |
| Sim | 323 (69,91) | 139 (30,09) | |
| **Tempo≥10 anos que trabalha na atenção básica** | | | **0,114** |
| Não | 318 (74,47) | 109 (25,53) | |
| Sim | 194 (69,04) | 87 (30,96) | |
| **Utiliza sempre a máscara N-95** | | | **0,146** |
| Não | 476 (71,69) | 188 (28,31) | |
| Sim | 36 (81,82) | 8 (18,18) | |

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: PCT – programa de controle da tuberculose; QTF-GIT – Quantiferon TB Gold-In-Tube; ILTB – infecção latente tuberculosa.

***Variáveis analisadas na dimensão de características ocupacionais (ocupacionais e de biossegurança) em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil.**

**Características ocupacionais (ocupacionais e de biossegurança)**

Profissional de Enfermagem (não ou sim); trabalha em Unidade de Saúde com PCT (não ou sim); tempo≥10 anos que trabalha na atenção básica (não ou sim); utiliza sempre a máscara N-95 (não ou sim).

### 5.3.4 Análise de regressão logística da dimensão de características individuais (variáveis do Nível 1) e presença de ILTB em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil

Na análise de regressão logística para a dimensão de características individuais (Tabela 26), identificou-se associação com ILTB para os seguintes fatores: sexo masculino [OR=1,79; IC 95%:1,06-3,02], idade ≥ 41 anos [OR=1,63; IC 95%: 1,15-2,32], contato próximo com familiar com TB [OR=1,54; IC 95%: 1,01-2,34] e status do tabagismo fumante [OR=1,77; IC 95%: 1,05-3,00], mas não foi observada associação por comorbidades (p=0,186) e etilismo (p=0,179). Também foi observado que a presença de cicatriz vacinal BCG atuou como fator de proteção para a ILTB [OR=0,45; IC 95%:0,28-0,72].

Tabela 26 - Análise de regressão logística da dimensão de características individuais (variáveis do Nível 1) e presença de ILTB, em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil, com as respectivas *OddsRatio* brutas (OR), Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%) e Valor-*p*

| | | **QTF-GIT** | | **Valor-*p*** | | **Valor-*p*** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Sujeitos n** | **ILTB+ (%)** | **OR (95% IC)** | | **OR (95% IC) Ajustado** | |
| **Sexo** | | | | **0,027** | | **0,028** |
| Feminino | 633 | 26,54 | - | | - | |
| Masculino | 75 | 37,33 | 1,80 (1,06-3,04) | | 1,79 (1,06-3,02) | |
| **Idade** | | | | **0,014** | | **0,006** |
| **< 41 anos** | 347 | 22,19 | - | | - | |
| **≥ 41 anos** | 361 | 32,96 | 1,56 (1,09-2,24) | | 1,63 (1,15-2,32) | |
| **Contato próximo com familiar comTB** | | | | **0,037** | | **0,041** |
| Não | 579 | 25,73 | - | | - | |
| Sim | 129 | 36,43 | 1,56 (1,02-2,37) | | 1,54 (1,01-2,34) | |
| **Presença de cicatriz vacinal BGG** | | | | **0,001** | | **0,001** |
| Não | 88 | 44,32 | - | | - | |
| Sim | 620 | 25,32 | 0,44 (0,27-0,71) | | 0,45 (0,28-0,72) | |
| **Comorbidades** | | | | **0,186** | | - |
| Não | 536 | 25,75 | - | | - | |
| Sim | 172 | 33,72 | 1,30 (0,88-1,91) | | - | |
| **Status Tabagismo** | | | | **0,055** | | **0,032** |
| Não-Fumante | 639 | 26,29 | - | | - | |
| Fumante | 69 | 40,58 | 1,68 (0,98-2,86) | | 1,77 (1,05-3,00) | |
| **Etilista** | | | | **0,179** | | - |
| Não | 402 | 25,62 | - | | - | |
| Sim | 306 | 30,39 | 1,26 (0,89-1,79) | | - | |

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: TB – tuberculose; BCG - Bacillo Camette Guerin; QTF-GIT – Quantiferon TB Gold-In-Tube; ILTB – infecção latente tuberculosa; OR – odds ratio; IC – intervalo de confiança; n – número de Observações.

### 5.3.5 Análise de regressão logística da dimensão de características ocupacionais (variáveis do Nível 2) e presença de ILTB em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil

Em relação à dimensão de características ocupacionais (Tabela 27), foi observada associação com ILTB para o fator categoria profissional da Enfermagem [OR=1,45; IC 95%: 1,04-2,02]; mas não foi observada associação por trabalhar em Unidade de Saúde com PCT (p=0,080), por tempo igual ou superior a 10 anos que trabalha na atenção básica (p=0,312) e por utilizar sempre a máscara N-95 (p=0,096).

Tabela 27 - Análise de regressão logística da dimensão de características ocupacionais (variáveis do Nível 2) e presença de ILTB, em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil, com as respectivas *Odds Ratio* brutas (OR), Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%) e Valor-*p*

| | | **QTF-GIT** | | **Valor-*p*** | | **Valor-*p*** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Sujeitos n** | **ILTB+ (%)** | **OR (95% IC)** | | **OR (95% IC) Ajustado** | |
| **Profissional de Enfermagem** | | | | **0,018** | | **0,026** |
| Não | 373 | 24,13 | - | | - | |
| Sim | 335 | 31,64 | 1,50 (1,07-2,11) | | 1,45 (1,04-2,02) | |
| **Trabalha em Unidade de Saúde com PCT** | | | | **0,080** | | - |
| Não | 246 | 23,17 | - | | - | |
| Sim | 462 | 30,09 | 1,38 (0,96-1,98) | | - | |
| **Tempo≥10 anos que trabalha na atenção básica** | | | | **0,312** | | - |
| Não | 427 | 25,53 | - | | - | |
| Sim | 281 | 30,96 | 1,19 (0,84-1,67) | | - | |
| **Utiliza sempre a máscara N-95** | | | | **0,096** | | - |
| Não | 664 | 28,31 | - | | - | |
| Sim | 44 | 18,18 | 0,50 (0,22-1,12) | | - | |

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: PCT – programa de controle da tuberculose; QTF-GIT – Quantiferon TB Gold-In-Tube; ILTB – infecção latente tuberculosa; OR – odds ratio; IC – intervalo de confiança; n – número de Observações.

### 5.3.6 Modelo Final da análise de regressão logística multivariável hierarquizada, em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil

O Modelo final (Tabela 28), após ajuste para todos os fatores analisados nos modelos das duas dimensões, foi observada associação com ILTB para sexo masculino [OR=1,89; IC 95%:1,11-3,20], idade ≥ 41 anos [OR=1,56; IC 95%: 1,09-2,22], contato próximo com familiar com TB [OR=1,55; IC 95%: 1,02-2,36], status do tabagismo fumante [OR=1,75; IC 95%: 1,03-2,98] e categoria profissional da Enfermagem [OR=1,44; IC 95%: 1,02-2,03]. Foi observado que a presença de cicatriz vacinal BCG atuou como fator de proteção para a ILTB [OR=0,44; IC 95%:0,27-0,71].

Tabela 28 - Modelo Final da análise de regressão logística multivariável hierarquizada, em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil, e respectivas *Odds Ratio* (OR) brutas e ajustadas, Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%) e valores de p

| | | **QTF-GIT** | | **Valor-*p*** | | **Valor-*p*** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Sujeitos n** | **ILTB+ (%)** | **OR (95% IC)** | | **OR (95% IC) Ajustado** | |
| **Sexo*** | | | | **0,050** | | **0,018** |
| Feminino | 633 | 26,54 | - | | - | |
| Masculino | 75 | 37,33 | 1,64 (1,00-2,71) | | 1,89 (1,11-3,20) | |
| **Idade*** | | | | **0,001** | | **0,013** |
| **< 41 anos** | 347 | 22,19 | - | | - | |
| **≥ 41 anos** | 361 | 32,96 | 1,72 (1,23-2,41) | | 1,56 (1,09-2,22) | |
| **Contato próximo com familiar comTB*** | | | | **0,015** | | **0,039** |
| Não | 579 | 25,73 | - | | - | |
| Sim | 129 | 36,43 | 1,65 (1,10-2,47) | | 1,55 (1,02-2,36) | |
| **Presença de cicatriz vacinal BCG*** | | | | **<0,001** | | **0,001** |
| Não | 88 | 44,32 | - | | - | |
| Sim | 620 | 25,32 | 0,42 (0,26-0,67) | | 0,44 (0,27-0,71) | |
| **Status Tabagismo*** | | | | **0,013** | | **0,036** |
| Não-Fumante | 639 | 26,29 | - | | - | |
| Fumante | 69 | 40,58 | 1,91 (1,14-3,19) | | 1,75 (1,03-2,98) | |
| **Profissional de Enfermagem*** | | | | **0,026** | | **0,036** |
| Não | 373 | 24,13 | - | | - | |
| Sim | 335 | 31,64 | 1,45 (1,04-2,02) | | 1,44 (1,02-2,03) | |

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: TB – tuberculose; BCG - Bacillo Camette Guerin; QTF-GIT – Quantiferon TB Gold-In-Tube; ILTB – infecção latente tuberculosa; OR – odds ratio; IC – intervalo de confiança; n – número de Observações. *O modelo final de regressão logística multivariável hierarquizado contém as variáveis sexo masculino, idade, contato próximo com familiar com TB, presença de cicatriz vacinal BCG, status Tabagismo e profissional de Enfermagem.

## 5.4 **Discussão - Segunda Parte**

O risco de ILTB em profissionais de saúde tem sido enfatizado nas últimas décadas em virtude da elevada morbidade e mortalidade pela TB na comunidade geral[158] e tem justificado o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos para detecção precoce da infecção, visando reduzir o risco de adoecimento por TB nesta população.

No presente estudo, os fatores associados à ILTB foram sexo masculino, idade maior ou igual a 41 anos, contato próximo com familiar com TB, presença de cicatriz vacinal BGG, categoria profissional de Enfermagem e ser fumante; enquanto não foi observada associação para comorbidades, etilismo, trabalhar em Unidade de Saúde com Programa de Controle da Tuberculose (PCT), tempo igual ou superior a 10 anos que trabalha na atenção básica e utilizar sempre a máscara N-95.

Em relação ao sexo, alguns autores analisaram a presença de ILTB entre profissionais de saúde e verificaram que o sexo masculino foi relatado como fator de risco[159,160]. Em nosso estudo, o sexo masculino também apresentou risco para a ILTB, com chance 1,89 maior para a infecção quando comparado ao feminino.

Quanto aos profissionais de saúde com 41 anos ou mais apresentaram chance 1,56 maior para a ILTB. Estudos realizados com profissionais de saúde na Arábia Saudita[161], na Georgia[162] e na Europa[163] (Alemanha, Portugal e França) revelaram resultados similares. A maior chance para ILTB entre os profissionais de saúde com maior idade pode ser favorecida pelo longo tempo de exposição ocupacional ao *Micobacterium tuberculosis.* Esse achado é similar ao de várias publicações[164-168].

O contato próximo com familiar que possui TB apresentou chance 1,55 maior para a infecção, comparado àqueles que não possuíam contato próximo com familiar com TB. Este é um fator de risco conhecido, justificado pela relação entre o tempo de convivência uns com os outros e, portanto, compartilhamento do mesmo ambiente[159,160].

Neste estudo, observou-se que a presença de cicatriz vacinal foi um fator de proteção para a ILTB. Shablon et. al[169], em pesquisa realizada sobre a prevalência da ILTB entre profissionais de saúde num hospital para doenças pulmonares, encontrou resultado similar.

A categoria profissional da Enfermagem apresentou chance 1,44 vezes maior para a infecção. Rafiza et al.[170], em estudo entre trabalhadores de saúde na Malásia, também concluíram que o trabalho como enfermeiro [4,65 (IC: 1,10; 19,65)] e o sexo masculino [3,70 (IC: 1,36; 10,02)] são fatores significativamente associados à ILTB. Outros estudos, realizados em países com elevada carga de TB, apresentaram resultados semelhantes[171-173].

A categoria profissional da Enfermagem se apresenta associada à ILTB devido à exposição dos profissionais de saúde ao *M. tuberculosis* estar acoplada à prevalência da TB entre os pacientes dos serviços de saúde, o que pode contribuir para um maior número de casos de TB, especialmente na categoria de enfermagem, conforme referido em estudo[174]. Além disso, o contato frequente com pacientes com tuberculose pode contribuir para a ILTB entre os enfermeiros com o tempo de sua profissão[162,168,175-177].

Nesse estudo, quando comparados os não-fumantes (639/708) com os fumantes (69/708), foi observado associação entre o hábito de tabagismo e a ILTB (p=0,036), com os fumantes apresentando chance 1,75 vezes maior para infecção. Os resultados deste estudo corroboram com outros achados da literatura. Recentemente, pesquisas têm demonstrado que o tabagismo ativo está significativamente associado à ILTB[75,76,178-180], à doença tuberculosa[181-187], à tuberculose recorrente[71,185,188-194] e à mortalidade por tuberculose[195-199].

Cinco países, atualmente, são líderes mundiais na proporção de casos de tuberculose e de fumantes: Índia, China, África do Sul, Indonésia e Paquistão, destacando-se a Índia em que, segundo especialistas, 40% da carga de doença por tuberculose pode ser atribuída ao tabagismo[200].

Há evidência crescente de uma possível associação causal entre a exposição ativa à fumaça do tabaco e vários aspectos da tuberculose[200]. Um estudo[201] sugere que as diferenças nas taxas de tuberculose entre os homens e as mulheres são influenciadas pelas distinções de gênero no hábito de tabagismo. Leung et al [71], em uma coorte de 42.655 idosos na China, examinaram a ação do tabagismo sobre a ocorrência da doença TB e constataram que o status tabagismo fumante foi associado com TB. Em um estudo transversal na África do Sul[75], den Boon et al. encontraram uma associação entre os entre os fumantes e a infecção entre adultos em uma área de alto risco [OR:1.90; 95%IC=1.28-2.81]. Lienhardt et al[183], em um estudo realizado sobre fatores de risco para o desenvolvimento da doença tuberculose, em três países da África Ocidental (Guiné, Guiné Bissau e Gâmbia), concluíram que o tabagismo está associado com TB.

O aumento do risco de ILTB[75] e de tuberculose[202] também tem sido observado entre fumantes passivos. Os profissionais de saúde que persistem no hábito de tabagismo, por conseguinte, representam um risco para si e também para todas as outras pessoas expostas, simultaneamente, à infecção e ao fumo passivo[203].

Os profissionais de saúde possuem a responsabilidade de cooperar para o controle do tabagismo diariamente e não apenas através de aconselhamento para os pacientes. Segundo a OMS[200], torna-se cada vez mais necessário envolver o setor de saúde governamental para

ampliar a conscientização dos profissionais de saúde e colaborar para o desenvolvimento de programas de controle do tabagismo sustentáveis a nível do país.

Nosso estudo apresentou algumas limitações. O status de tabagismo foi baseado em auto-relato, e não foi confirmado por testes bioquímicos. O diagnóstico da ILTB foi realizado pelo teste Quantiferon-TB Gold-IN-Tube, que apesar de ter sensibilidade e especificidade elevadas, ainda não se configura como “padrão-ouro”. Este é o primeiro estudo multicêntrico que aborda o hábito de tabagismo e a ILTB em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil.

## CONCLUSÃO

A avaliação do custo-efetividade dos testes PT e QTF-GIT, utilizados em separado ou em combinação em série, para o diagnóstico da ILTB em profissionais de saúde atuantes na atenção básica, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), apontou que a estratégia PT≥10mm foi mais custo-efetiva.

Os fatores que podem contribuir para a incerteza relativa aos resultados encontrados na avaliação econômica, considerando como medida de desfecho o número de indivíduos corretamente classificados pelos testes, foram observados nas análises de sensibilidade univariadas e correspondem às sensibilidades das provas tuberculínicas com os dois pontos de corte estudados (5mm e 10mm).

Os fatores que podem contribuir para a incerteza relativa aos resultados encontrados na avaliação econômica, considerando como medida de desfecho o número de casos de TB evitados, foram observados nas análises de sensibilidade univariadas e correspondem à sensibilidade e à especificidade da PT com ponto de corte maior ou igual a 10mm e à sensibilidade da PT com ponto de corte maior ou igual a 5mm.

A ILTB entre profissionais de saúde se apresenta associada ao hábito do tabagismo e à categoria profissional de Enfermagem.

Portanto, discussões são imprescindíveis na atenção básica de saúde, destacando-se a importância dos tomadores de decisão em saúde em considerar aspectos de ordem cultural, epidemiológica e ética no processo decisório, evitando decisões baseadas exclusivamente em análises econômicas; e a implementação de medidas políticas que controle o hábito do tabagismo em qualquer lugar, especialmente em ambientes de risco para contrair ILTB.

# REFERÊNCIAS

1 WHO. Global tuberculosis control - epidemiology, strategy, financing. WHO Report 2009. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/en/index.html

2 Baltussen R, Floyd K, Dye C. Achieving the millennium development goals for health: cost effectiveness analysis of strategies for tuberculosis control in developing countries. BMJ 2005; 331: 1364–1368.

3 Whalen CC. Diagnosis of latent tuberculosis infection: measure for measure. JAMA. 2005;293:2785-7.

4 Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. Bull World Health Organ. 1994;72:213-20.

5 CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000; 49: (No. RR-6).

6 CDC. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection — United States, 2010. MMWR 2010.Vol. 59. (No. RR-5)

7 Maloney SA, Pearson ML, Gordon MT, Del Castillo R, Boyle JF, Jarvis WR. Efficacy of control measures in preventing nosocomial transmission of multidrug resistant tuberculosis to patients and health care workers. *Ann Intern Med*. 1995; 122(2):90-95.

8 Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R; CDC. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-17):1-141.

9 Sztajnbok FR, Boechat NL, Sztajnbok DC, Ribeiro SB, Oliveira SK, Sant'Anna CC. The challenge of pediatric tuberculosis in face of new diagnostic techniques. J Pediatr (Rio J). 2009;85(3):183-193.

10 Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011.

11 Grzybowiski S, Barnett G D, Styblo K: Contacts of case of active pulmonary tuberculosis. Bull Intl Union against Tuberculosis 50(1): 90-106, 1975

12 Barnes PF. Diagnosing latent tuberculosis infection: turning glitter to gold. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:5-6.

13 Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new test for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med. 2007;146:340‑54.

14 Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis. 1993;17:968-75.

15 Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? Clin Infect Dis. 2005;40:211-7.

16 Pai M, Dheda K, Cunningham J, Scano F, O'Brien R. T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward. Lancet Infect Dis. 2007;7:428-38.

17 Lalvani A, Millington KA. T cell-based diagnosis of childhood tuberculosis infection. Curr Opin Infect Dis. 2007;20:264-71.

18 Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA, Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cellbased assay: a prospective cohort study. Lancet 2004; 364: 2196–203.

19 Kang YA, Lee HW, Yoon HI, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. JAMA 2005; 293: 2756–61.

20 Doherty TM, Demissie A, Olobo J, et al. Immune responses to the Mycobacterium tuberculosis-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. J Clin Microbiol 2002; 40: 704–06.

21 Schablon A, Harling M, Diel RN.· Risk of latent TB infection in individuals employed in the healthcare sector in Germany: a multicentre prevalence study. BMC Infectious Diseases 2010

22 Anil P, Helen B,Robert M, Geoff S, Motasim B, Jim F H, Graham R, Alimuddin Z, Keertan D. Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis. BMC Pulmonary Medicine 2010, 10:7

23 European Center for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm. 2011. Available at: http:// ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf (last accessed August 23, 2013).

24 CDC. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. MMWR 2005;54:(No. RR-15):49–55.

25 National Institute for Health and Clinical Excellence: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control: Clinical Guideline 33. 2006http://guidance.nice.org.uk/CG33/ costreport/accessed August 23, 2013).

26 Albert N, Anja S, Jose T C, Roland D. Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies. BMC Health Services Research 2011, 11:247 doi:10.1186/1472-6963-11-247

27 Steffen RE, Caetano R, Pinto M, Chaves D, Ferrari R, et al. (2013) 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 8(4): e59546. doi:10.1371/journal.pone.0059546

28 BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Sociedade Brasileira de Medicina. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

29 Miguel Aiub Hijjar; Germano Gerhardt; Gilmário M Teixeira; Maria José Procópio. Retrospecto do controle da tuberculose no Brasil. Rev. Saúde Pública vol.41 suppl.1 São Paulo Sept. 2007.

30 Ducati RG, Ruffino-Netto A, Basso LA, Santos DS. The resumption of consumption – a review on tuberculosis. Mem Inst Osvaldo Cruz. 2006;101:697-714.

31 World Health Organization. World health report 2004: changing history. Geneva: WHO; 2004.

32 World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO. Geneva, Switzerland: WHO, 2009.

33 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

34 Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Situação da Tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília (DF); 2011 [acesso em 20 Maio 2013]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/apres_padrao_pnct_2011.pdf

35 Tuberculose: Brasil reduz casos em 3,54% em 2011 [Internet]. Brasília (DF): Portal da Saúde; 2012 Mar 27 [acesso em 24 Ago 2013]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/4567/162/tuberculose:-brasil-reduz-numero-de-casos-em-354-no-ultimo-ano.html

36 Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Situação da Tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília (DF); 2012 [acesso em 20 Maio, 2013]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/apres_padrao_base_22_02_2013_jarbas.pdf

37 Ali N, Hussain M, Israr M. Tuberculosis as a cause of small bowel obstruction in adults. Gomal Journal of Medical Sciences July-December 2011, Vol. 9, No. 2 233

38 Cardona P-J, Ruiz-Manzano J. On the nature of Mycobacterium tuberculosis-latent bacilli Eur Respir J 2004; 24: 1044–1051. DOI: 10.1183/09031936.04.00072604

39 Teixeira, H. C.; Abramo, C; Munk, M. E. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso,.J Bras Pneumol, v. 33, n. 3, p. 323-334, 2007.

40 Araujo, Z. et al. Respuesta inmunitariaen tuberculosis y el papel de los antígenos de secreción de mycobacterium tuberculosis em la protección, patología y diagnóstico. Invest Clin, v. 49, n. 3, p. 411-441, 2008**.**

41 Wang X et al. ESAT-6 inhibits production of IFN-_ by mycobacterium tuberculosis-responsive human t cells. J. Immunol, v. 182, p. 3668-3677, 2009.

42 Matulis G et al. Detection of latent tuberculosis in immunossupressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay. Ann Rheum Dis. Bern, v. 67, n. 1, p. 84-90, jan. 2007.

43 Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. Rev Infect Dis.1989;11:954‑63.

44 Boerbooms AM, Kerstens PJ, van Loenhout JW, Mulder J, van de Putte LB. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1995;24:411-21.

45 Lawn SD, Zumla AI 2011. Tuberculosis. *Lancet378*: 57-72

46 Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Tuberculose CID 10: A15-A19.1 [Acesso em 21 Julho, 2013]. Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/gve_7ed_web_atual_tuberculose.pdf

47 Grange JM. Immunophysiology and immunopathology of tuberculosis. In: Davies PDO, ed. Clinical tuberculosis. London, Chapman & Hall, 1998; pp. 129–152.

48 Stanley, A.S.; Raghavan, S.; Hwang, W.W.; et al. Acute infection and macrophage subversion by Mycobacterium tuberculosis require a specialized secretion system. PNAS, v.100, p.13001-6, 2003

49 Hsu T, Hingley-Wilson SM, Chen B, Chen M, Dai AZ, Morin PM et al. The primary mechanism of attenuation of bacillus Calmette-Guerin is a loss of secreted lytic function required for invasion of lung interstitial tissue. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(21):12420-5.

50 Deng Y, Bao L, Yang X. Evaluation of immunogenicity and protective efficacy against Mycobacterium tuberculosis infection elicited by ecombinant Mycobacterium bovis BCG expressing human Interleukin-12p70 and Early Secretory Antigen Target-6 fusion protein. Microbiol Immunol. 2011 Aug 10. doi: 10.1111/j.1348-0421.2011.00376.x.

51 Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. Nature 1998;393(6685):537-44.

52 Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. Annu Rev Immunol 2001;19:93-129.

53 Flores-Batista VC, Boechat N, Lago PM, Lazzarini LC, Pessanha LR, Almeida AS et al . Expression of costimulatory and dendritic cell molecules on lung cells from patients with active tuberculosis. Braz. J. Med. Biol. Res. 2007, 40:1671-1679.

54 Nicholson S, Bonecini-Almeida MG, Lapa e Silva JR, Nathan C, Xie QW, Mumford R et al. Inducible nitric oxide synthase in pulmonary alveolar macrophages from patients with tuberculosis. J Exp Med 1996; 183:2293-2302

55 Almeida AS, Lago PM, Boechat N, Huard R C, Lazzarini LC, Santos AR et al. Tuberculosis is associated with a down-modulatory lung immune response that impairs Th1-type immunity. J Immunol 2009; 183:718-731.

56 Harari A, Rozot V, Enders FB, Perreau M, Stalder JM, Nicod LP et al. Dominant TNF-α+ Mycobacterium tuberculosis-specific CD4+ T cell responses discriminate between latent infection and active disease. Nat Med 2011;17(3):372-6.

57 Ho JL, Lapa e Silva JR. Promotion of a down-modulated lung immune state may be a strategy by M. tuberculosis to foster active disease and persistence. Discov Med 2010;9:34-41.

58 CDC. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States: a joint statement by ACET and the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 1996; 45 (No. RR-4). http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00041047.htm

59 Barreto, M. L.; Pereira, S. M.; Ferreira, A. A. Vacina BCG: eficácia e indicações da vacinação e da revacinação. J Pediatr, v. 82, p. 45-54, 2006. Suplemento 3.

60 Pereira, S. et al. Vacina BCG contra tuberculose: efeito protetor e políticas de vacinação.Rev Saúde Pública, v. 41, p. 59-66, 2007. Suplemento 1.

61 World Health Organization. Requirements for dried BCG Vaccine. Revised 1985, TRS No 745, Annex 2. Acess 25 Ago, 2013. Disponível em: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/bcg/en/index.html

62 CDC. Development of new vaccines for tuberculosis: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET). *MMWR* 1998; 47 (No. RR-13). http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00054407.htm

63 World Health Organization. Issues Relating to the Use of BCG in Immunization Programmes-A Discussion Document (1999). http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9943.pdf

64 CDC. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. *2013*. Recommendations from CDC, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Division of Tuberculosis Elimination, Atlanta, Georgia. 2013.

65 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. J Bras de Pneumol, 35(10): 1018-1048 2009.

66 WHO. Policy on TB Infection Control in Health care facilities, Congregate Settings and households. 2009.

67 Hino P, Santos CB, Villa TCS, Muniz JN, Monroe AA. Tuberculosis pacients submitted supervised tratament. Ribeirão Preto- São Paulo- Brazil. 1998 and 1999. Rev Latinoam Enfermagem 2005 janeiro-fevereiro; 13(1):27-31.

68 Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune based diagnosis of tuberculosis. Lancet. 2000;356:1099-104.

69 Arend SM, van Meijgaarden KE, de Boer K, de Palou EC, van Soolingen D, Ottenhoff TH, et al. Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with *Mycobacterium marinum* or *M. kansasii*. J Infect Dis. 2002;186:1797-807

70 Ferrara G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P, et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferongamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:631-5.

71 Leung CC, Li T, Lam TH, Yew WW, Law WS, Tam CM, Chan WM, Chan CK, Ho KS, Chang KC. Smoking and tuberculosis among the elderly in China, Hong Kong Special Administrative Region (Hong Kong SAR). Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170:1027-1033.

72 Leung CC, Yew WW, Law WS, et al. Smoking and tuberculosis among silicotic patients. Eur Respir J 2007; 29: 745–750.

73 Lin HH, Ezzati M, Chang HY, et al. Association between tobacco smoking and active tuberculosis in Taiwan: prospective cohort study. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 475–480.

74 Lönnroth K, Raviglione M. Global Epidemiology of Tuberculosis: Prospects for Control. Semin Respir Crit Care Med 2008; 29: 481-91.

75 den Boon S, van Lill, SWP, Borgdorff MW, Verver S, Batemen ED, Lombard CJ, Enarson DA, Beyers N.The association between smoking and tuberculosis infection: a population survey in a high tuberculosis incidence area. Thorax. 2005; 60:555-557.

76 Anderson RH, Sy FS, Thompson S, et al. Cigarette smoking and tuberculin skin test conversion among incarcerated adults. Am J Prev Med 1997; 13: 175–181.

77 Sarna L, Bialous SA, Rice VH, Wewers ME. Promoting tobacco dependence treatment in nursing education. Drug Alcohol Rev. 2009 Sep; 28(5):507-16.

78 American Academy of Pediatrics, Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114: 1175- 1201 (disponível em: http://www.pediatrics.org/cgi/content/ full/114/4/S2/1175).

79 Sterling TR, Bethel J, Goldberg S, et al. The scope and impact of treatment of latent tuberculosis infection in the United States and Canada. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:927-931.

80 Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. Bibl Tuberc 1970; 26:28-106.

81 Hsu KH. Isoniazid in prevention and treatment of tuberculosis: a 20 -year study of the effectiveness in children. JAMA 1974; 229:528 -533.

8 Food and Drug Administration. QuantiFERON-TB - P010033. Available at http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm084025.htm. Accessed August 23, 2013.

83 Mazurek GH, Villarino ME. Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. MMWR 2003; 52(No. RR-2):15–8.

84 Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune based diagnosis of tuberculosis. Lancet. 2000;356:1099-104.

85 Arend SM, van Meijgaarden KE, de Boer K, de Palou EC, van Soolingen D, Ottenhoff TH, et al. Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with *Mycobacterium marinum* or *M. kansasii*. J Infect Dis. 2002;186:1797-807.

86 Gey van Pittius NC, Warren RM, van Helden PD. ESAT-6 and CFP-10: what is the diagnosis? Infect Immun. 2002;70:6509‑10.

87 Food and Drug Administration. QuantiFERON-TB Gold In-Tube - P010033/S011. Available at http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/ucm106548.htm. Accessed August 23, 2013.

88 Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Gutierrez C, Cucho M, Alfaro J, et al. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. J Rheumatol. 2008;35:776-81.

89 Food and Drug Administration. T-SPOT-TB - P070006. Available at http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/ucm102794.htm. Accessed August 23, 2013.

90 Ferrara G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P, et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:631-5.

91 Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. Lancet. 2006;367:1328-34.

92 Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A; Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for using the QuantiFERON®-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. MMWR Recomm Rep. 2005;54:49-55.

93 Comstock, G. W. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 3, n. 10, p. 847-850, 1999.

94 Drummond, M. F. et al. *Methods for the health economic evaluation of health care programmes*. 2. ed. New York: Oxford Univerity Press, 1997.

95 Panerai RB, Peni Mohr J (1989) Health Technology Assessment Ð Methodologies for Developing Countries, PAHO: Washington D.C.

96 Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde para o Ministério da Saúde*, Brasília, 2009.

97 Vanni T; Luz PM; Ribeiro RA; Novaes HMD; Polanczyk CA. Avaliação econômica em saúde: aplicações em doenças infecciosas. Cad. Saúde Pública vol.25 no.12 Rio de Janeiro dez. 2009. ISSN 0102-311X. http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009001200002.

98 Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. New York: Oxford University Press; 2005.

99 Muennig P, Khan K. Designing and conducting cost-effectiveness analyses in medicine and health care. San Francisco: Jossey-Bass; 2002.

100 Neuhauser D, Lweicki AM. What do we gain from the sixth stool guaiac? N Engl J Med; 293:226-8.

101 OMS, Organização Mundial da Saúde. Choosing Interventions that are Cost-Effective (WHO CHOICE). Cost-effectiveness thresholds. Disponível em: <http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html>. Acesso: 20 de março de 2013.

102 Boletim Epidemiológico. O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde do Brasil, Vol. 44, Nº 02, pags. 1-13, 2014.

103 Trajman A, Long R, Zylberberg D, Dion MJ, Al-Otaibi B, et al. (2010) Factors associated with treatment adherence in a randomised trial of latent tuberculosis infection treatment. Int J Tuberc Lung Dis 14: 551–559.

104 International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. 1982. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. Bull. WHO 60:555–564.

105 D'Arcy Hart, P. & Sutherland, I. BCG and VOLE Bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Bull. Org. mond. Sante 1972, 46, 371-385.

106 Vynnycky E, Fine PEM. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. Epidemiol. Infect. (1997), 119, 183–201. Printed in the United Kingdom # 1997 Cambridge University Press.

107 Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Ann Intern Med. 2008;149(3):177-84

108 Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. Thorax. 2012 Jan;67(1):62-70. doi: 10.1136/thx.2010.143180. Epub 2011 Jan 12.

109 Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. Chest. 12/2009; 137(4):952-68. DOI: 10.1378/chest.09-2350

110 Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. Chest. 2010 Apr; 137(4):952-68. doi: 10.1378/chest.09-2350. Epub 2009 Dec 18.

111 Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, Lange C, Losi M, Markova R, Migliori GB, Nienhaus A, Ruhwald M,Wagner D, Zellweger JP, Huitric E, Sandgren A, Manissero D. Interferon-γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011 Jan; 37(1):88-99. doi: 10.1183/09031936.00115110. Epub 2010 Oct 28.

112 Jasmer RM, Nahid P and Hopewell PC. Latent Tuberculosis Infection. N Engl J Med 2002; 347:1860-1866. December 5, 2002. DOI: 10.1056/NEJMcp021045

113 LoBue PA and Moser KS.Use of Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection in a Public Health Clinic. Am J Respir Crit Care Med Vol 168. pp 443–447, 2003.

114 Horsburgh Jr., CR; Goldberg S; Bethel J; Chen S; Colson PW; Hirsch-Moverman Y; Hughes S; Shrestha-Kuwahara R; Sterling TR; Wall K; Weinfurter P; and the Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Latent TB Infection Treatment Acceptance and Completion in the United States and Canada. CHEST 2010; 137(2):401–409

115 Khan K; Muennig P; Behta M; Zivin, JG. Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States. N Engl J Med, Vol. 347, No. 23. December 5, 2002.

116 Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. JAMA. 1999 Mar 17; 281(11):1014-8.

117 Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. Chest. 1991 Feb;99(2): 465-71.

118 Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. Chest. 2005 Jul;128(1):116-23.

.

119 Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:935–952. 29. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research

120 Linas BP, Wong AY, Freedberg KA, Horsburgh CR Jr. Priorities for screening and treatment of latent tuberculosis infection in the United States. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Sep 1;184(5):590-601. doi: 10.1164/rccm.201101-0181OC.

121 Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis: update 2010. Eur Respir J 2011; 37: 690–711 DOI: 10.1183/09031936.00079310

122 Millard PS, Wilcosky TC, Reade-Christopher SJ, Weber DJ. Isoniazid-related fatal hepatitis. West J Med. 1996 Jun;164(6):486-91.

123 Salpeter SR, Sanders GD, Salpeter EE, Owens DK. Monitored isoniazid prophylaxis for low-risk tuberculin reactors older than 35 years of age: a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med. 1997 Dec 15;127(12):1051-61.

124 Public Health Agency of Canada. Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition. February, 2014.

125 Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim DS, Kim WD, Shim TS. Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection. Eur Respir J. 2006 Jul;28(1):24-30. Epub 2006 Apr 12.

126 Diel R, Nienhaus A, Loddenkemper R. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. Chest. 2007, May;131(5):1424-34.

127 Shahidi N, Fu YT, Qian H, Bressler B. Performance of interferon-gamma release assays in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2012 Nov;18(11):2034-42. doi: 10.1002/ibd.22901. Epub 2012 Jan 31.

128 Metcalfe JZ; Everett CK, Steingart KR, Cattamanchi A, Huang L, Hopewell PC and Pai M. Interferon-c Release Assays for Active Pulmonary Tuberculosis Diagnosis in Adults in Low- and Middle-Income Countries: Systematic Review and Meta-analysis. Journal of Infectious Diseases 2011; 204:S1120–29.

129 Player S. Activity-based analyses lead to better decision making. Healthc Financ Manage 1998; 52 : 66 - 70.

130 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 150p. 2009. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) ISBN 978-85-334-1574-4

131 BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Diretrizes e normas regulamentadoras sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Resolução 196. 1996. Brasília: CNS; 1996.

132 Sannazzaro CAC. Administração de laboratório de análises clínicas: teoria e prática. Sociedade Brasileira de Análises Clínicas. 1998; pags.292.

133 Mancuso JD; Niebuhr DW; Frick KD; Keep LW; Anderson KM. Cost-effectiveness analysis of targeted and sequential screening strategies for latent tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 15(9):1223–1230 © 2011 The Union http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.10.0542

134 Diel R, Nienhaus A, Lange C, Schaberg T: Cost-optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts. Eur Respir J 2006, 28(1):35-44.

135 Kowada A, Takahashi O, Shimbo T, Ohde S, Tokuda Y, Fukui T. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay for tuberculosis contact screening in Japan. Mol Diagn Ther. 2008;12(4):235-51.

136 Marra F, Marra CA, Sadatsafavi M, Moran-Mendoza O, Cook V, Elwood RK, et al: Cost-effectiveness of a new interferon-based blood assay, QuantiFERON(R)-TB Gold, in screening tuberculosis contacts. Int J Tuberc Lung Dis 2008, 12:1414-1424

137 De-perio MA, Tsevat J, Roselle GA, Kralovic SM, Eckman MH: Costeffectiveness of interferon gamma release assays vs tuberculin skin tests in health care workers. Arch Intern Med 2009, 169:179-187

138 Deuffic-Burban S, Atsou K, Viget N, Melliez H, Bouvet E, Yazdanpanah Y: Cost-effectiveness of QuantiFERON-TB test vs. tuberculin skin test in the diagnosis of latent tuberculosis infection. Int J Tuberc Lung Dis 2010, 14:471-481.

139 Fox BD, Kramer MR, Mor Z et al. The QuantiFERON-TB-GOLD assay for tuberculosis screening in healthcare workers: a cost-comparison analysis. Lung 187(6), 413–419 (2009).

140 Gershon Gershon AS[1], McGeer A, Bayoumi AM, Raboud J, Yang J. Health care workers and the initiation of treatment for latent tuberculosis infection. Clin Infect Dis. 2004 Sep 1;39(5):667-72. Epub 2004 Aug 11.

141 Shucla Shukla SJ, Warren DK, Woeltje KF, Gruber CA, Fraser VJ. Factors associated with the treatment of latent tuberculosis infection among health-care workers at a midwestern teaching hospital. Chest. 2002 Nov; 122(5):1609-14.

142 Pollock NR, Campos-Neto A, Kashino S, Napolitano D, Behar SM, Shin D, Sloutsky A, Joshi S, Guillet J, Wong M, Nardell E. Discordant QuantiFERON-TB Gold test results among US healthcare workers with increased risk of latent tuberculosis infection: a problem or solution? Infect Control Hosp Epidemiol. 2008 Sep;29(9):878-86. doi: 10.1086/590262.

143 Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Kalantri S, Reingold AL, Colford JM Jr, Riley LW, Menzies D: Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. Am J Respir Crit Care Med 2006, 174:349–355.

144 Pai M, Gokhale K, Joshi R, Dogra S, Kalantri S, Mendiratta DK, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing. JAMA. 2005;293:2746-55. [PMID: 15941804]

145 Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Rothel J, Mori T. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-γ and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 27(5), 442–448 (2006).

146 Ozdemir D, Annakkaya AN, Tarhan G, Sencan I, Cesur S, Balbay O, Guclu E. Tuberculin skin testing among healthcare workers in the University of Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia. Jpn J Infect Dis. 2007 May;60(2-3):102-5.

147 Nienhaus A, Schablon A, Le Bâcle C, Siano B, Diel R: Evaluation of the interferon-gamma release assay in healthcare workers. Int Arch Occup Enviro Health 2008, 81:295–300.

148 Garcia-Garcia ML, Jimenez-Corona A, Jimenez-Corona ME, et al. (2001) Factors associated with tuberculin reactivity in two general hospitals in Mexico. Infect Control Hosp Epidemiol 22: 88–93.

149 Do AN, Limpakarnjarat K, Uthaivoravit W, et al. (1999) Increased risk of Mycobacterium tuberculosis infection related to the occupational exposures of health care workers in Chiang Rai, Thailand. Int J Tuberc Lung Dis 3: 377–381.

150 Tan LH, Kamarulzaman A, Liam CK, Lee TC. Tuberculin skin testing among healthcare workers in the University of Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002 Oct;23(10):584-90.

151 Roth V R, Garrett DO, Laserson KF, Starling CE, Kritski AL, Medeiros EA, Binkin N, Jarvis WR: A multicenter evaluation of tuberculin skin test positivity and conversion among health care workers in Brazilian hospitals. Int J Tuberc Lung Dis 2005, 9:1335-1342

152 Esteban J; Gadea I; Fernández-Roblas R; Granizo JJ; Soriano F. Tuberculous infection in student nurses in Madrid, Spain. Int J Tuberc Lung Dis 5(6):583–584 © 2001 IUATLD

153 Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Oct 1;174(7):736-42. Epub 2006 Jun 23.

154 Nolan CM. Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 168, No. 4 (2003), pp. 412-413. doi: 10.1164/rccm.2306004

155 Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, Mosimaneotsile B, Motsamai OI, Bozeman L, Davis MK, Talbot EA, Moeti TL, Moffat HJ,Kilmarx PH, Castro KG, Wells CD. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2011 May 7;377(9777):1588-98. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60204-3. Epub 2011 Apr 12.

156 Pai M, O'Brien R (2007). Serial testing for tuberculosis: Can we make sense of T cell assay conversions and reversions? PLoS Med 4(6): e 208. doi:10.1371/journal.pmed.0040208

157 Menzies D; Gardiner G; Farhat M; Greenaway C; Pai M. Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results.
Int J Tuberc Lung Dis 12(5):498–505 © 2008 The Union

158 Franco C, Zanetta DM. Tuberculose em profissionais de saúde: medidas institucionais de prevenção e controle. Arq Cienc Saude. 2004;11(4):244-52.

159 Haley CA, Cain KP, Yu C, Garman KF, Wells CD, Laserson KF: Risk-based screening for latent tuberculosis infection. Southern Med J 2008, 101(2):142-9.

160 Koppaka VR, Harvey E, Mertz B, Johnson BA: Risk factors associated with tuberculin skin test positivity among university students and the use of such factors in the development of a targeted screening program. Clin Infect Dis 2003, 36:599-607.

161 Hassan MI, Diab AE. Detection of latent tuberculosis infection among laboratory personnel at a University Hospital inEastern Saudi Arabia using an interferon gamma release assay. Journal of Infection and Public Health (2014) 7, 289—295

162 Whitaker JA, Mirtskhulava V, Kipiani M, Harris DA, Tabagari N, et al. (2013) Prevalence and Incidence of Latent Tuberculosis Infection in Georgian Healthcare Workers. PLoS ONE 8(3): e58202. doi:10.1371/journal.pone.0058202

163 Nienhaus A, Schablon A, Tripodi D, Torres Costa J. The prevalence of latent tuberculosis infections among health-care workers — a three-country comparison. Pneumologie2011;65(12):726—9.

164 Moon HW, Kim H, Hur M, Yun YM, Lee A. Latent tuberculosis infection screening for laboratory personnel using interferon- _ release assay and tuberculin skin test in Korea: an intermediate incidence setting. J Clin Lab Anal2011;25(6):382—8.

165 Ku´s J, Demkow U, Lewandowska K, Korzeniewska-KosełaM, Rabczenko D, Siemion-Szcze´sniak I, et al. Prevalence of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in

Mazovia Region using interferon gamma release assay after stimulation with specific antigens ESAT-6 and CFP-10. Pneumonol Alergol Pol 2011;79(6):407—18.

166 Schablon A, Harling M, Diel R, Nienhaus A. Risk of latent TB infection in individuals employed in the healthcare secto rin Germany: a multicentre prevalence study. BMC Infect Dis2010;10:107.

167 He GX, van denHof S, van der Werf MJ, Wang GJ, MaSW, Zhao DY, et al. Infection control and the burden of tuberculosis infection and disease in health care workers in China: a cross sectional study. BMC Infect Dis 2010;10:313.

168 Jo KW, Hong Y, Park JS, Bae IG, Eom JS, Lee SR, Cho OH, Choo EJ, Heo JY, Woo JH, Shim TS. Prevalence of Latent Tuberculosis Infection among Health Care Workers in South Korea: A Multicenter Study. Tuberc Respir Dis 2013;75:18-24.

169 Schablon A, Beckmann G, Harling M, Diel R, Nienhaus A. Prevalence of latent tuberculosis infection among health care workers in a hospital for pulmonary diseases. Journal of Occupational Medicine and Toxicology 2009, **4**:1 doi:10.1186/1745-6673-4-1

170 Rafiza S, Rampal K G, Tahir A. Prevalence and risk factors of tuberculosis infection among health care workers in Malaysia. BMC Infect Dis. 11(19), 2011.

171 Christopher DJ, Daley P, Armstrong L, James P, Gupta R, Premkumar B, Michael JS, Radha V, Zwerling A, Schiller I, Dendukuri N, Pai M: Tuberculosis infection among young nursing trainees in south India.*PLoS One* 2010, 5:e10408.

172 Keskiner R, Ergonul O, Demiroglu Z, Eren S, Baykam N, et al. (2004) Risk of tuberculous infection among healthcare workers in a tertiary-care hospital in Ankara, Turkey. Infect Control Hosp Epidemiol 25: 1067–1071.

173 Do AN, Limpakarnjarat K, Uthaivoravit W, et al. (1999) Increased risk of Mycobacterium tuberculosis infection related to the occupational exposures of health care workers in Chiang Rai, Thailand. Int J Tuberc Lung Dis 3: 377–381

174 Hosoglu S, Tanrikulu AC, Dagli C, Akalin S. Tuberculosis among health care workers in a short working period. Am J Infect Control. 2005;33(1):23-6.

175 Rezende MR, Sinkoc VM, Garcia MT, Moraes EO, Kritski AL, Papaiordanou MO. Indicadores relacionados ao retardo do diagnóstico e medidas de precauções para aerossóis entre pacientes com tuberculose pulmonar bacílifera em um hospital terciário. J Bras de Pneumol 2005; 31(3):225-30.

176 Centro de Vigilância Epidemiológica. Manual de Atualização: treinamento nas técnicas de aplicação e leitura do teste tuberculinico. São Paulo (SP): Centro de Vigilância Epidemiológica; 2001.

177 Costa PA. Avaliação da infecção tuberculosa em internos de Medicina da Universidade Federal Fluminense. [Dissertação]. Niterói (RJ): Faculdade de Medicina/ UFF; 2000

178 Hussain H, Akhtar S, Nanan D.Prevalence of and risk factors associated with Mycobacterium tuberculosis infection in prisoners, North West Frontier Province, Pakistan. Int J Epidemiol.2003; 32:794-799.

179 Plant AJ, Watkins RE, Gushulak B, O'Rourke T, Jones W, Streeton J, Sang D. Predictors of tuberculin reactivity among prospective Vietnamese migrants: the effect of smoking. Epidemiol Infect. 2002; 128:37-45.

180 Singh M, Mynak ML, Kumar L, Mathew JL, Jindal SK. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child. 2005; 90:624-8.

181 Chang KC, Leung CC, Tam CM. Tuberculosis risk factors in a silicotic cohort in China, Hong Kong Special Administrative Region (Hong Kong SAR). Int J Tuberc Lung Dis. 2001; 5:177-184.

182 Tekkel M, Rahu M, Loit H-M, Baburin A. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Estonia. Int J Tuberc Lung Dis. 2002; 6:887-894.

183 Lienhardt C, Fielding K, Sillah JS, Bah B, Gustafson P, Warndorff D, Palayew M, Lisse I, Donkor S, Diallo S, Manneh K, Adegbola R, Aaby P, Bah-Sow O, Bennett S, McAdam K. Investigation of the risk factors for tuberculosis: a case-control study in three countries in West Africa. Int J Epidemiol. 2005; 34(4):914-923.

184 Tocque K, Bellis MA, Beeching JN, Syed Q, Remmington T, Davies PDO. A case-control study of lifestyle risk factors associated with tuberculosis in Liverpool, North-West England. Eur Respir J. 2001; 18:959-964.

185 Toledo Jr AC, Greco DB, Antunes CM. Risk factors for tuberculosis among human immunodeficiency virus-infected persons. A case-control study in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil (1985-1996). Mem Inst Oswaldo Cruz. 2000; 95:437-443.

186 Yu G, Hsieh C, Peng J. Risk factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis among sanitary workers in Shanghai. Tubercle. 1988; 69:105-112.

187 Shah SA, Mujeeb SA, Mirza A, Nabi KG, Siddiqui Q. Prevalence of pulmonary tuberculosis in Karachi juvenile jail, Pakistan. Eastern Med Health J. 2003; 9 :667-674

188 Xie HJ, Enarson DA, Chao CW, Allen EA, Grzybowski S. Deaths in tuberculosis patients in British Columbia, 1980-1984. Tubercle and Lung Disease. 1992; 73: 77-82.

189 Alcaide J, Altet MN, Plans P, Parron I, Foguera L, Salto E, Dominguez A, Pardell H, Salleras L. Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study. Tuber Lung Dis. 1996; 77:112-116.

190 Altet MN, Alcaide J, Plans P, Taberner JL, Salto E, Folguera LI, Salleras L. Passive smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children immediately following infection. A case-control study. Tuber Lung Dis. 1996; 77:537-544.

191 Ariyothai N, Podhipak A, Akarasewi P, Tornee S, Smithtikarn S, and Thongprathum P. Cigarette smoking and its relation to pulmonary tuberculosis in adults. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2004; 35(1): 219-27.

192 Crampin AC, Glynn JR, Floyd S, Malema SS, Mwinuka VK, Ngwira MM, Mwaungulu FD, Warndorff DK, Fine PEM. Tuberculosis and gender: exploring the patterns in a case control study in Malawi. Int J Tuberc Lung Dis. 2004; 8:194-203.

193 Kolappan C, Gopi PG. Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. Thorax. 2002; 57:964-966.

194 Thomas A, Gopi PG, Santha T, Chandrasekaran V, Subramani R, Selvkumar N, Eusuff SI, Sadacharam K, Narayanan PR. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. Inter J Tuberc Lung Dis. 2005; 9:556-61.

195 Doll R. Risk from tobacco and potentials for health gain. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3(2):90-99. Additional information from: Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. BMJ 1954, reprinted in BMJ 2002; 328:1529-1533; Doll R, Hill AB. Lung câncer and other causes of death in relation to smoking. A second report on the mortality of British doctors. BMJ. 1956; 2(5001):1071-1081

196 Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka TS, Jha R. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43,000 adult male deaths and 35,000 controls. Lancet. 2003; 362(9383):507-515.

197 Lam TH, Ho SY Hedley AJ, Mak KH, Peto R. Mortality and smoking in China, Hong Kong Special Administrative Region (Hong Kong SAR): case control study of all adult deaths in 1998. BMJ. 2001; 323:361.

198 Liu B-Q, Peto R, Chen Z-M, Boreham J, Wu Y-P, Li J-Y, Campbell TC, Chen J-S. Emerging tobacco hazards in China: 1. Retrospective proportional mortality study of one million deaths. BMJ. 1998; 317:1411-22.

199 Sitas F, Urban M, Bradshaw D, Kielkowski D, Bah S. Peto R. Tobacco attributable deaths in South Africa. Tobacco Control. 2004; 13:396-399.

200 WHO / The Union monograph on TB and tobacco control: joining efforts to control two related global epidemics.2007

201 Watkins RE, Plant AJ. Does smoking explain sex differences in the global tuberculosis epidemic? Epidemiol Infect. 2006; 134(2):333-339

202 Leung CC, Lam TH, Ho KS, et al. Passive smoking and tuberculosis. Arch Intern Med 2010; 170: 287–292.

203 Leung CC, Yew WW, Chan CK, Chang KC, Law WS, Lee SN, Tai LB, Leung ECC, Au RKF, Huang SS and Tam CM. Smoking adversely affects treatment response, outcome and

relapse in tuberculosis. ERJ Express. Published on October 30, 2014 as doi: 10.1183/09031936.00114214

**APÊNDICE A -** Custo-Efetividade da prova tuberculínica versus Quantiferon-TB Gold-in-Tube no diagnóstico e tratamento da infecção latente tuberculosa em profissionais de saúde no Brasil

## Introdução

Os profissionais de saúde formam um dos grupos mais vulneráveis à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb)[1]. O recrudescimento da tuberculose (TB) no mundo, entre as décadas de 80 e 90, foi acompanhado por inúmeros surtos nosocomiais, com várias mortes ocorridas nestes profissionais[2,3]. Assim, o rastreamento da TB nestes trabalhadores é considerado essencial para a prevenção da doença em serviços de saúde[4].

Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), 8,8 milhões de pessoas estavam infectadas pelo Mtb e ocorreram 1,4 milhão de óbitos por TB em 2010[5]. Apesar do declínio das taxas da incidência e da mortalidade pela doença, um terço da população mundial possui infecção latente tuberculosa (ILTB)[6]. Para alcançar os Objetivos do Milênio das Nações Unidas de eliminar essa endemia até 2050, faz-se necessário o diagnóstico e tratamento da doença com novas abordagens[7]. Uma estratégia indicada para aumentar seu controle consiste na detecção e tratamento da ILTB[8], já que indivíduos infectados possuem um risco de 10% de desenvolver TB ativa ao longo da vida[9], o qual pode ser diminuído com o uso de terapia preventiva com isoniazida (INH).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) registrou 71.123 novos casos de TB em 2013, com uma taxa de incidência de 35,4/100.000 habitantes (hab). Essa taxa tem se reduzido ao longo dos anos: em 2003, esse valor correspondia a 44,4/100.000 hab. (redução de 20,4% considerando 2013)[10]. A mortalidade por TB também vem decaindo. Em 2001, a taxa de mortalidade pela no país foi de 3,1 óbitos/100.000 hab., caindo para 2,3/100.000 hab[10]. Apesar da diminuição recente do número de casos, o Brasil persiste figurando entre os 22 países priorizados pela OMS, que concentram 80% de TB no mundo[10].

A identificação de pessoas com ILTB é considerada pela OMS como uma prioridade no controle da doença[8], especialmente em países em desenvolvimento em que a incidência da doença ativa tem apresentado redução.

No Brasil, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) inclui os profissionais de saúde na categoria de maior risco[11], devido à sua exposição ocupacional[4] e, à semelhança das associações médicas[12] e da OMS[13], recomenda medidas que podem reduzir o risco de transmissão nos centros de diagnóstico e tratamento da TB no país.

A prova tuberculínica (PT), método padrão usualmente utilizado para o diagnóstico da ILTB, é limitada pela baixa especificidade decorrente dos resultados falso-positivos em populações vacinadas com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) ou infectadas por Micobactérias Não-Tuberculosas (MNTB), não superada pelo uso de pontos de corte mais elevados como critério de positividade do teste. Outra dificuldade do teste decorre da necessidade de visitas repetidas ao sistema de saúde para sua realização e leitura, influenciando na adesão ao rastreio[14-17].

Estas limitações do rastreio baseado na PT poderiam ser minimizadas com a utilização de uma nova tecnologia diagnóstica, os testes de detecção do interferon gama (IGRA, do inglês Interferon-gamma release assays). Estes necessitam de apenas uma visita ao serviço de saúde, com resultados disponíveis em curto período de tempo (24 horas) e não estão sujeitos à subjetividade de leitura. Um desses testes, baseado na detecção de antígenos no sangue total, é o QuantiFERON-TB Gold-In-Tube (QTF-GIT), um imunoensaio *in vitro* que utiliza um conjuntode peptídios simulando as proteínas ESAT-6, CFP-10 e TB7.7(p4)[15,18]. Este exame, único IGRA já aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para comercialização e uso, apresenta elevadas sensibilidade e especificidade, e diferencia a ILTB da resposta imune à vacinação e da infecção por MNTB[19,20,21].

Apesar da exigência de infraestrutura laboratorial e de equipamentos e insumos dispendiosos[14,21,22], seu uso para essa indicação foi avaliado como custo-efetivo em diversas localidades e incorporado às diretrizes de controle da tuberculose em alguns países desenvolvidos[23,24].

No Brasil, estudo publicado em 2013[25] avaliou a custo-efetividade na perspectiva do sistema público de saúde, comparando três estratégias para o diagnóstico de ILTB em adultos imunocompetentes que eram contatos próximos de casos de TB: PT, QFT-GIT e QFT-GIT em indivíduos com PT positiva. Contrariamente aos resultados de estudos realizados em outros países, a estratégia baseada em PT mostrou-se mais custo-efetiva, com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de 16 dólares por caso de TB evitado. Lacunas ainda persistem na literatura, especialmente no que se refere ao seu uso em populações específicas, como profissionais de saúde. Há, também, escassez de estudos econômicos avaliando a eficiência destes testes em profissionais de saúde de países com alta carga e ampla cobertura pela BCG, como o Brasil.

Dessa maneira, a realização de análise de custo-efetividade de métodos diagnósticos da ILTB em profissionais de saúde da atenção básica, na perspectiva do Sistema Único de Saúde

(SUS), é oportuna e pertinente, podendo subsidiar processos decisórios relacionados à incorporação do novo teste em nosso país.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar o custo-efetividade dos testes PT e QTF-GIT no diagnóstico e tratamento da ILTB em profissionais de saúde atuantes na atenção básica, sob a perspectiva do SUS, comparando cinco estratégias que incluem o QTF-GIT, distintos pontos de corte para a PT e uso sequencial dos dois testes.

## Métodos

*Estrutura do Modelo*

Foi realizada uma avaliação econômica completa do tipo custo-efetividade, conduzida considerando uma coorte hipotética de 10.000 profissionais de saúde de ambos os sexos atuantes na atenção básica.

Um modelo analítico de decisão, caracterizado por uma árvore de probabilidades de eventos, foi desenvolvido utilizando o software Tree-Age ProTM 2013 (TreeAge Software Inc, Williamstown, MA, EUA) para simular a história natural da ILTB e os resultados clínicos e impactos econômicos da nova tecnologia diagnóstica (QTF-GIT) *versus a* PT tradicional. Esse modelo simulou cinco estratégias diagnósticas para detecção e tratamento da ILTB: (a) PT, usando ponto de corte de 5mm, que é o recomendado pelo PNCT em contatos adultos assintomáticos; (b) PT, usando ponto de corte de 10 mm, que é o atualmente recomendado pelo PNCT para o manejo da infecção latente em profissionais de saúde ; (c) teste QTF-GIT; (d) PT, com ponto de corte de 5mm, seguida de teste QTF-GIT quando PT positiva; (e) PT, com ponto de corte de 10mm, seguida de teste QTF-GIT quando PT positiva, estratégia que tem se mostrado mais custo-efetiva em alguns países de alta carga[23,26] e que tem sido recomendada em alguns guidelines[24,27,28]. A Figura 1 apresenta o modelo analítico de decisão.

Duas medidas de efetividade foram escolhidas. A primeira refere-se ao número de indivíduos corretamente classificados para infecção, qual seja, o somatório dos verdadeiros infectados e verdadeiros não infectados, considerando a prevalência de ILTB estimada para os profissionais e saúde. A outra corresponde ao número de casos de TB evitados a partir do diagnóstico da ILTB e de seu tratamento com INH.

O horizonte temporal do estudo foi restrito a um ano.

*Pressupostos do Modelo*

As estratégias simuladas no modelo analítico tomaram por base os processos de rastreamento e tratamento recomendados pela OMS[29], pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia[30], e pelo PNCT[11].

Para cada estratégia, modelou-se a trajetória de profissionais de saúde da atenção básica submetidos às diferentes estratégias de rastreio estudadas e às consequências clínicas das decisões de terapia daí advindas. Para as estratégias testadas, inicialmente estimou-se a probabilidade de detecção de ILTB, considerando diferentemente a condição de infecção recente ou tardia (≥ 2 anos). Em seguida, naqueles onde a ILTB foi detectada, foi modelado o risco de desenvolvimento de TB com ou sem tratamento da infecção, considerando a aderência e os riscos do tratamento preventivo com INH por seis meses, conforme preconizado pelo PNCT. No caso de referência, considerou-se aderência completa ao tratamento e os riscos associados limitaram-se a hepatoxicidade grave, havendo ainda possibilidade de morte por lesão hepática induzida pelo medicamento (*DILI*, do inglês *Drug Induced Liver Injury*). Finalmente, foi considerada a mortalidade e efetividade do tratamento em pacientes com e sem TB.

Considerando que o modelo de simulação da história natural da infecção latente consiste em uma simplificação da realidade, alguns pressupostos foram assumidos, tendo por norte a coerência com o conhecimento clínico-epidemiológico disponível. Assim, foi assumido que: (a) todos os profissionais de saúde eram assintomáticos, sem TB ativa; (b) não havia indivíduos infectados pelo HIV; (c) 20% dos profissionais de saúde com ILTB e PT positiva seriam portadores de infecção; (d) todos os profissionais diagnosticados como ILTB receberiam prescrição de tratamento profilático com isoniazida, após exame clínico e raios-X de tórax excluindo diagnóstico de TB ativa; (e) todos os casos de TB ativa e de ILTB seriam sensíveis aos tuberculostáticos empregados; e, (f) profissionais de saúde que desenvolveram DILI completariam apenas três meses de tratamento e esse tempo de terapia estaria associado a um risco maior de evolução da ILTB para doença ativa, quando comparado àqueles com tratamento completo.

*Parâmetros do Modelo*

Os parâmetros clínico-epidemiológicos e de acurácia dos testes derivaram de artigos originais e revisões sistemáticas, bem como de estudos conduzidos no país sobre as tecnologias em questão, e estão dispostos na tabela 1.

Parâmetros clínicos e epidemiológicos

A estimativa de prevalência da ILTB foi obtida dos resultados parciais de um estudo brasileiro – INATA: Infecção e Adoecimento por Tuberculose entre Profissionais de Saúde da Atenção Básica. Este inquérito, realizado de janeiro de 2011 a dezembro de 2013, objetivou avaliar a prevalência de ILTB em profissionais da atenção básica. A amostra incluiu 708 profissionais de saúde, de 20 a 70 anos de idade, selecionados de cidades com alta incidência de TB das cinco regiões geográficas brasileiras: Manaus/AM (93,3/100.000), Salvador/BA (62,3/100.000), Cuiabá/MT (116,5/100.000), Vitória/ES (46,2/100.000) e Porto Alegre/RS (99,5/100.000)[10], submetidos aos testes diagnósticos PT e Quantiferon-TB Gold-IN-Tube. A medida geral de prevalência de ILTB baseada na PT com ponto de corte ≥10 mm foi de 40% com variação de 36%-0,44%, no intervalo de confiança de 95%.

A proporção de profissionais que retornaram para a leitura da PT foi de 96% com variação de 95%-0,98% e também teve o Projeto INATA como fonte de informação. Utilizou-se no caso de referência, a média de retorno em toda a população de profissionais estudados e, como limites da faixa de variação, a maior e menor proporção de retornos dentre os municípios da pesquisa.

As taxas de adesão ao tratamento utilizadas no caso de referência basearam-se nos resultados do sítio brasileiro de um estudo clínico controlado randomizado multicêntrico, que investigou os preditores da aderência ao tratamento da ILTB em indivíduos adultos[31]; valores da faixa utilizada na análise de sensibilidade foram obtidos da literatura internacional.

No caso da eficácia do tratamento para ILTB, considerou-se os achados procedentes do ensaio clássico controlado por placebo conduzido pela *International Union Against Tuberculosis* para avaliar o efeito de esquemas profiláticos com isoniazida, testada com diversas durações[32]. Utilizaram-se os resultados dos esquemas de três e seis meses de duração, com os valores empregados no caso de referência correspondente a todos os participantes. O ensaio da IUAT[32] também foi empregado nas estimativas das taxas de progresso para TB ativa, após tratamento completo (6 meses) e parcial (3 meses) da ILTB.

Como a probabilidade de progressão da ILTB para TB ativa em indivíduos sem tratamento varia segundo idade dos indivíduos e tempo pós-exposição ao MTb, utilizaram-se

tanto os estudos clássicos de evolução da tuberculose[33], como aqueles que avaliaram o efeito da idade no risco de adoecimento[34].

As probabilidades de ocorrência de DILI, assim como de hospitalização e óbito por essa condição, também tiveram a literatura internacional por fonte. No caso específico da DILI, os dados estimados levaram em conta apenas a hepatotoxicidade grave.

Por fim, a probabilidade de retorno dos profissionais de saúde para leitura da PT foi baseada em resultados do estudo INATA já mencionado (dados obtidos com a coordenadora do Projeto INATA - ELNM).

Parâmetros de acurácia dos testes

A proporção de resultados indeterminados das estratégias que incluíram QTF-GIT de forma isolada ou sequencial foi tomada da literatura, levando em consideração indivíduos adultos e não infectados pelo HIV.

As medidas de acurácia dos testes foram extraídas das revisões sistemáticas e metanálises de Menzies [15], Pai [35], Zwerling [36] e de Diel [37,38,39]

Parâmetros de Custos

Os custos para rastreamento e tratamento da ILTB foram analisados sob a perspectiva de do Sistema Único de Saúde como responsável pelo financiamento do diagnóstico e tratamento da tuberculose no Brasil.

Foram avaliados os custos médicos diretamente relacionados à detecção dos casos de ILTB pelas estratégias diagnósticas examinadas, bem como aqueles advindos da assistência aos casos detectados e perdidos com cada opção.

Até a elaboração desse trabalho, o QTF-GIT não se encontrava incorporado às tabelas de pagamento de procedimentos do SUS. Além disso, na atualidade, a PT não é paga como um procedimento específico, estando seus custos cobertos nas ações básicas de atenção ao controle da TB. Desse modo, foi feita uma estimativa dos custos desses dois procedimentos, de modo a alimentar o modelo utilizado. Para as estimativas de custeio, identificaram-se as etapas do processo de produção dos dois procedimentos, a partir da observação de 164 exames de PT e de 640 ensaios laboratoriais do QTF-GIT realizados durante os meses de janeiro a março de 2013, no Laboratório de Imunologia do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo. A partir dessas observações, quantificaram-se todos os insumos utilizados na produção dos testes, sendo depois atribuídos valores monetários baseados no consumo efetivo ou estimado dos itens de custo, na perspectiva do provedor de

serviços[40]. Foram considerados os custos tanto dos insumos (reagentes e material de consumo, como luvas de procedimento, seringas agulhadas, garrote, algodão, álcool, coletor de seringas, etc.), quanto dos equipamentos (geladeira, termômetro com alarme, régua milimetrada para leitura de PPD, estufa, centrífuga, lavadora de microplacas, leitora de microplacas, computador, impressora, etc) e recursos humanos necessários (enfermeiros e técnicos de laboratórios). Os dados financeiros e contábeis para a valoração dos insumos e recursos empregados foram obtidos junto ao Laboratório citado e órgãos responsáveis da Prefeitura Municipal de Vitória.

Em adição aos custos com os testes, os custos com rastreamento da ILTB incluíram duas consultas médicas e uma radiografia de tórax quando a PT ou QTF-GIT foi positivo, para exclusão de TB ativa; o número de consultas envolvido nessa exclusão diagnóstica foi variado na análise de sensibilidade (AS) de uma a três consultas para o limite inferior e superior, respectivamente, considerando os exames a serem realizados.

O medicamento utilizado no tratamento da ILTB faz parte do componente estratégico da Assistência Farmacêutica, cuja compra é centralizada pelo Ministério da Saúde, o que permitiu a obtenção direta dos valores correspondentes ao custo unitário de aquisição da isoniazida 100mg/comprimido junto ao PNCT. O mesmo ocorreu em relação ao regime quádruplo utilizado para o esquema básico de tratamento da doença ativa. Os custos do tratamento completo para ILTB incluíram o esquema terapêutico com INH 300 mg/ dia durante 6 meses, além de sete consultas médicas de acompanhamento e três exames complementares de controle de hepatotoxicidade: hemograma; transaminase glutâmico oxalacética/aspartato aminotransferase (TGO), e transaminase glutâmico pirúvica/alanina aminotransferase (TGP). Na análise de sensibilidade (AS), o número de consultas médicas de acompanhamento foi variado em duas a menos ou a mais dos valores do caso de referência para o limite inferior e superior, respectivamente, considerando os exames a serem realizados; e o número de exames complementares foi variado entre um e três testes para o limite inferior e superior, respectivamente, considerando a evolução clínica do indivíduo.

Os custos do tratamento parcial para a ILTB foram considerados para aqueles que não completaram a terapia profilática por surgimento de hepatotoxicidade. Incluíram os custos com esquema terapêutico com INH 300 mg/dia durante três meses; cinco consultas médicas de acompanhamento e três exames complementares como citado acima. Consultas médicas de acompanhamento e exames complementares foram variados na AS para um a menos e a mais dos valores do caso de referência.

Os casos com DILI grave, além de interromperem o tratamento com três meses, tiveram custos agregados decorrentes de hospitalização relativo ao código do SIH-SUS para “Tratamento de Doenças do Fígado”, com acréscimo de 35% dos valores de serviço profissional e hospitalar considerados para internação em Hospital Tipo II em Urgência. Estes valores, na análise de sensibilidade, compreenderam os seguintes extremos: acréscimo de 50%, correspondente a internação em Hospital Tipo III em Urgência, para o limite superior, e valor de base do procedimento de internação, para o limite inferior.

Nos casos de DILI que evoluíram ao óbito, foram incluídos ainda os custos equivalentes a duas diárias de internação em unidade de terapia intensiva adulto (UTI III), variando de 1 e 3 diárias na AS. Para os que sobreviveram, incidiram também custos de monitoramento da DILI pós-alta, implicando no acréscimo de duas consultas médicas, que foi variada de uma a três consultas na análise de sensibilidade, e mais duas testagens de hemograma, TGO e TGP, que foram variadas de uma a três testagens na análise de sensibilidade.

Para os custos de tratamento da tuberculose ativa que poderiam advir do manejo dos indivíduos avaliados para ILTB, foi utilizado o regime recomendado pelas normas do PNCT, com uso do esquema básico por seis meses, acrescido dos custos relativos a consultas médicas (sete consultas, variadas na análise de sensibilidade de três a oito consultas), baciloscopia (cinco, variadas na análise de sensibilidade de três a sete baciloscopias), radiografia torácica (três, variadas na análise de sensibilidade de uma a sete radiografias torácicas), hemograma completo, TGO e TGP (todos sendo duas testagens, variados na análise de sensibilidade de uma a três testagens), e cultura de escarro (uma, variada na análise de sensibilidade de uma cultura simples a uma cultura com TSA).

Considerando a perspectiva adotada do SUS financiador, foram utilizados como parâmetro para atribuição dos custos relativos a consultas, exames de monitoramento e internações, os valores de pagamento constantes na tabela de procedimentos do SUS (SIGTAP – Sistemade Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS), considerando as tabelas vigentes em março de 2013.

Os parâmetros de custos são apresentados na Tabela 2.

**Razão de custo-efetividade incremental**

A eficiência comparativa entre as alternativas de diagnóstico da ILTB foi medida pela relação de custo-efetividade incremental, definida como a razão entre o custo adicional da estratégia e a efetividade clínica adicional (estimada para cada uma das duas medidas de interesse anteriormente definidas) comparada à alternativa de menor razão custo-efetividade. Essa razão corresponde à divisão do custo pelo efeito observado, conforme disposto abaixo.

$$CEI = \frac{Diferenças\ nos\ custos\ entre\ as\ alternativas\ A1\ e\ A2}{Diferenças\ nos\ efeitos\ entre\ alterantivas\ A1\ e\ A2}$$

Para cada uma das medidas de desfecho, foram realizadas duas análises. Em uma delas, a PT com ponto de corte de 10mm foi escolhida como a estratégia de base, em virtude deste limite ser atualmente o recomendado pelo PNCT no manejo e tomada de decisão relativo a essa população específica. Na outra, em virtude de possíveis mudanças sobre pontos de cortes da prova tuberculínica para diagnóstico da ILTB em profissionais de saúde, foi também calculada a RCEI de todas as estratégias entre si, a partir da hierarquização das estratégias segundo seus custos.

Em ambas as análises, estratégias menos efetivas e mais custosas que a estratégia alternativa (isto é, dominadas) e aquelas que apresentavam dominância estendida ou fraca foram eliminadas.

Nenhum desconto foi aplicado devido ao curto horizonte do estudo, conforme preconizado nas Diretrizes Metodológicas de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde[41].

*Análise de Sensibilidade*

Usualmente, modelos matemáticos incorporam algum grau de incerteza relacionado aos pressupostos estabelecidos e a necessidade de atribuição de valores aos diferentes parâmetros indispensáveis para simular a evolução da coorte modelada. Utilizou-se a análise de sensibilidade como forma de avaliar os resultados do modelo, considerando cenários alternativos ao considerado no caso base. Para tanto, foram realizadas análises determinísticas univariadas.

Foram elaborados diagramas de Tornado examinando os impactos nas medidas, através da variação dos seguintes parâmetros: prevalência de ILTB, risco de evolução da ILTB

recente e remota para TB ativa, sensibilidade e especificidade da PT e do QTF-GIT, adesão ao tratamento da ILTB, eficácia do tratamento com INH para ILTB, custos do tratamento da ILTB e da TB, custos da PT e custos do QTF-GIT. As faixas utilizadas nas variações são apresentadas nas Tabelas 1 e 2.

## Aspectos Éticos

O estudo realizado caracteriza-se por uma análise econômica embasada em dados secundários agregados disponíveis em bases de dados públicas ou de informações procedentes de literatura, o que dispensa a aprovação prévia por Comissão de Ética em Pesquisa, de acordo com a Resolução CNS nº. 196/96[42].

Os dados referentes ao estudo INATA (Infecção e Adoecimento por Tuberculose entre Profissionais de Saúde da Atenção Básica), que foi aprovado pelo CEP UFES sob o número 007/10, em 24/02/2010, foram obtidos com autorização do coordenador do projeto (ELNM).

# RESULTADOS

## Caso de referência

1 Considerando como medida de desfecho número de indivíduos corretamente classificados pelos testes

1 a) Comparação das estratégias de diagnóstico da ILTB em relação à estratégia de PT de 10mm ou mais como referência

A prova tuberculínica com ponto de corte de 10mm ou mais representou a estratégia de menor custo, enquanto o uso isolado da nova tecnologia QTF para o diagnóstico de ILTB na população de profissionais de saúde foi a que respondeu por maiores custos para o sistema público de saúde. Em contrapartida, o número de indivíduos corretamente classificados pelo QTF-GIT foi o mais elevado, superando substancialmente os demais.

A estratégia mais custo-efetiva correspondeu ao uso da PT com o ponto de corte recomendado na atualidade (≥10mm) pelo PNCT para o manejo da suspeita de ILTB entre profissionais de saúde, com um custo de R$ 11,06 por indivíduo corretamente classificado (tabela 3). Cabe ser destacado ainda o custo adicional mínimo representado pelo uso da PT

com ponto de corte de 5mm ou mais (R$ 2,94), que necessita de exploração adicional nas análises de sensibilidade. A estratégia que combina o uso de PT ≥ 10mm seguida do QTF-GIT apresentou-se dominada na análise de custo-efetividade incremental, por apresentar maiores custos e número menor de indivíduos corretamente diagnosticados que a combinação de PT ≥ 5mm + QTF-GIT. A incorporação do uso isolado do QTF-GIT para a indicação pretendida resultaria em um custo adicional de mais de R$ 117,68 em relação à estratégia diagnóstica hoje recomendada.

1 b) Comparação das estratégias de diagnóstico da ILTB entre si

A comparação dos custos e efetividades entre todas as estratégias de diagnóstico sob exame novamente indicou que o uso sequencial do QTF após PT com ponto de corte igual ou acima de 10mm é dominada (maior custo e menor efetividade). A estratégia de uso isolado da PT ≥ 10mm continuou representando a estratégia mais custo-efetiva e, novamente, se observou diferenças mínimas no custo adicional por indivíduos manejado com a PT de 5mm ou mais. A utilização isolada do QTF-GIT revelou-se a estratégia de menor eficiência, com um custo adicional por profissional corretamente classificado de mais R$ 343,24 (tabela 4).

2 Considerando como medida de desfecho número de casos evitados de tuberculose ativa

2 a) Comparação das estratégias de diagnóstico da ILTB em relação à estratégia de PT de 10mm ou mais como referência

Também para esse desfecho, a PT que usa o ponto de corte de 10mm se apresentou a estratégia de diagnóstico de ILTB mais custo-efetiva. Embora a PT com ponto de corte de 5mm resultou em maior efetividade, em termos de casos evitados de TB ativa, que a de 10mm. Entretanto, isso se dá a um custo de mais de R$180,00 por caso adicional evitado. As estratégias que utilizam QTF-GT, de forma isolada ou combinada, encontraram-se dominadas, devido a seu maior custo e menor efetividade (tabela 5).

2 b) Comparação das estratégias de diagnóstico de ILTB entre si

Como na análise da comparação anterior, o diagnóstico da ILTB com a PT com ponto de corte de ≥ 10mm e de ≥ 5mm corresponderam às estratégias de menor custo e maior efetividade, respectivamente, ainda que a primeira estratégia revele-se mais custo-efetiva. As

duas modalidades de diagnóstico baseadas no uso sequencial da PT e QTF, nos casos em que esta primeira se mostra positiva, foram amplamente dominadas. Após a eliminação destas duas estratégias, o uso isolado do QTF apresenta um custo incremental de mais de R$ 300 mil reais, com uma efetividade menor em termos do número de casos evitados de TB, em relação a PT com ponto de corte de 5mm (tabela 6).

## 3 Análise de Sensibilidade

No intuito de investigar as variáveis que impactavam com maior intensidade os modelos de decisão, foram elaborados diagramas de Tornado examinando os parâmetros listados na seção de método, qual sejam, prevalência de ILTB; proporção de casos de ILTB recente; risco de evolução da ILTB recente e remota para TB ativa; sensibilidade e especificidade dos testes diagnósticos; adesão ao tratamento da ILTB; eficácia do tratamento completo e parcial com INH para ILTB; custos do tratamento da ILTB e da TB; custos da PT e custos do QTF-GIT.

Os resultados oriundos desses diagramas orientaram as análises de sensibilidade dispostas a seguir, segundo cada medida de desfecho estudada.

### 3.1 **Considerando como medida de desfecho número de indivíduos corretamente classificados pelos testes**

As variáveis com potencial de maior impacto nos resultados obtidos foram: probabilidade de aderência ao tratamento completo da ILTB; custo do tratamento do ILTB com INH por 6 meses; proporção de ILTB recente; custo da PT; custo do diagnóstico de ILTB; eficácia do tratamento completo de ILTB; prevalência de ILTB entre profissionais de saúde; sensibilidade da PT com ponto de corte de 5mm; probabilidade de retorno para leitura da PT; e, probabilidade de desenvolvimento de quadro grave de hepatotoxidade (DILI) com INH (figura 2).

Nas análises de sensibilidade univariadas realizadas, as duas únicas variáveis que se mostraram capazes de alterar o resultado de custo-efetividade, que tinha se mostrado no caso de referência a favor da PT com ponto de corte de 10mm ou mais, foram as sensibilidades das provas tuberculínicas com os dois pontos de corte estudados (tabela 7). Para todas as demais variáveis — probabilidade de retorno para a leitura de PT, proporção de ILTB recente, eficácia do tratamento de ILTB completo, aderência ao tratamento completo da ILTB com INH, custo do diagnóstico de ILTB, custo da PT, probabilidade de DILI grave, probabilidade de evolução de ILTB remota sem tratamento com INH para TB ativa, prevalência de ILTB

entre os profissionais de saúde — a estratégia recomendada na atualidade pelo PNCT continuou mostrando-se mais custo-efetiva.

### 3.2 Considerando como medida de desfecho número de casos evitados de tuberculose ativa

As variáveis com potencial de maior impacto nos resultados do segundo desfecho foram: probabilidade de aderência ao tratamento completo da ILTB; custo do tratamento do ILTB com INH por 6 meses; probabilidade de evolução de ILTB recente para TB ativa; custo da PT; custo do diagnóstico de ILTB; eficácia do tratamento completo de ILTB; sensibilidade da PT com ponto de corte de 10mm; especificidade da PT com ponto de corte de 10mm; prevalência de ILTB entre profissionais de saúde; probabilidade de retorno para leitura da PT; especificidade da PT com ponto de corte de 5mm e, probabilidade de desenvolvimento de quadro grave de hepatotoxidade DILI com INH (figura 5).

Nas análises de sensibilidade univariadas realizadas, as variáveis que se mostraram capazes de alterar o resultado de custo-efetividade, que também tinha se mostrado mais favorável a estratégia de PT com ponto de corte de 10mm ou mais, foram a sensibilidade e especificidade da PT de valores maior ou igual a 10mm e a sensibilidade da PT com ponto de cortes igual ou maior de 5mm (tabela 8).

Quando à especificidade da PT de 10mm é inferior a 58%, a PT com ponto de corte de 5mm se tornou mais custo-efetiva; em valores igual ou superior a esse, a PT com ponto de 10mm revelou-se mais custo-efetiva. A partir de valores de sensibilidade de PT de 10mm maior ou igual 85%, o resultado da RCEI se alterou a favor da PT com ponto de corte de 5mm. Quando a sensibilidade da PT de 5mm é inferior a 82,5%, a estratégia com ponto de corte de 5mm também se mostrou mais custo-efetiva. Já quando a sensibilidade da PT de 5mm é superior a 82,5%, a melhor RCEI foi a favor da estratégia de PT de 10mm.

Para qualquer variação da probabilidade de retorno para a leitura de PT, os resultados se mostraram concordes com o caso de referência, isto é, a PT de 10mm foi a estratégia mais custo-efetiva. O mesmo se aplicou às variações dos valores de: proporção de ILTB recente, eficácia do tratamento de ILTB completo, aderência ao tratamento completo da ILTB com INH, prevalência de ILTB entre os profissionais de saúde, custo da PT, custo do tratamento completo da ILTB com INH, custo do diagnóstico de ILTB, sempre favorável a PT com ponto de corte $\geq$ 10mm.

**Discussão**

Um modelo de custo-efetividade, utilizando os testes PT e QTF-GIT, foi desenvolvido para avaliar os custos e as efetividades de cinco estratégias de diagnóstico e tratamento da ILTB entre os profissionais de saúde atuantes na atenção básica, expostos ao risco de tuberculose. Os profissionais de saúde apresentam risco elevado à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*[1]e consistem em uma população sobre a qual se reflete que a especificidade do QTF-GIT seja superior à especificidade da PT.

Os resultados do presente estudo revelaram que a estratégia PT≥10mm foi mais custo-efetiva. Estes achados são consistentes com os dados observados em dois estudos[25,43], tendo um deles sido recentemente publicado pelo Brasil, mas diferem da maioria dos estudos anteriores de análises de custo-efetividade. No estudo recentemente publicado no Brasil, Steffen[25] apresentou que a PT foi a estratégia mais custo-efetiva para evitar novos casos de TB em curto prazo. Já Diel apresentou que a combinação da PT + QTF foi mais custo-efetiva na Alemanha, seguida pela estratégia com QTF isolado[44,45]. Kowada e Marra apresentaram que em populações vacinadas com BCG a estratégia com QTF isolado foi a estratégia mais custo-efetiva para contatos de TB no Japão e Canadá, respectivamente[46,47]. Recentemente, De-Perio encontrou que o QTF foi mais custo-efetivo que a PT em profissionais de saúde nos Estados Unidos[48].

É notório que a inserção de IGRA tem avançado significativamente no diagnóstico da tuberculose e tem sido recomendado nos últimos anos como potencial substituto para a PT [24,49]. O *CDC (*do inglês *Centers for Disease Control and Prevention)* recomenda o uso do IGRA em todas as circunstâncias em que a PT é atualmente utilizada, inclusive nos profissionais de saúde[49]. Em contraste, *guideline* europeu publicado pelo *NICE* (do inglês *National Institute for Health and Clinical Excellence),* em 2006, no Reino Unido, recomenda seu uso como um teste sequencial, com sua realização restrita aos indivíduos em risco de ILTB e que apresentam um resultado positivo de PT[28]. Embora o QTF-GIT seja utilizado nos países desenvolvidos e já esteja padronizado no Brasil, ainda é comprado por custos elevados no mercado internacional. É válido destacar também que o Brasil ainda não possui um limiar próprio, sendo uma alternativa a adoção de limiar proposta pela OMS[50] de um a três vezes o PIB (Produto Interno Bruto) per capita. Entretanto, esta recomendação da OMS é feita para desfecho do tipo DALY (do inglês *Disability Adjusted Life Years*) e utilizada em alguns países como QALY (do inglês *Quality Adjusted Life Years*) e anos de vida salvo. Não há

recomendação formal de limite de ICER para "casos de tuberculose ativa evitados" ou "número de indivíduos corretamente classificados pelos testes".

Apesar do ensaio de QTF-GIT ser mais caro do que o ensaio da PT (R$91,64 vs. R$17,94), apresenta maior especificidade[20,21] e, portanto, leva à redução de resultados falso-positivos e evita o tratamento desnecessário da ILTB[51]. Além disso, o QTF-GIT reduz o número de visitas clínicas e aumenta a aderência ao tratamento com isoniazida pelos profissionais de saúde[52], o que reflete baixa confiança entre os profissionais de saúde nos resultados da PT [53,54]. Uma vez que não há teste padrão-ouro para a ILTB[55], espera-se uma redução significativa dos níveis de TB em profissionais de saúde através da combinação do melhor diagnóstico com a melhor aderência à profilaxia da ILTB.

O sistema de saúde no Brasil apresenta custos que são consideravelmente mais reduzidos do que os relatados em outros países, e estes custos mais reduzidos tiveram um impacto substancial nos resultados. Os custos de tratamento da TB no estudo foram obtidos por meio do Ministério da Saúde.

Para esta análise, optou-se por utilizar para a profilaxia de ILTB um períododе 6 meses com isoniazida, porque é um dos regimes recomendados de acordo com as diretrizes atuais e é considerado ser preferível do ponto de vista de custo-efetividade[56]. A análise de sensibilidade mostrou que o tratamento da ILTB por um período de nove meses com isoniazida obteve resultados semelhantes, porém um pouco menos custo-efetivo em comparação com um período de 6 meses.

É importante destacar que os custos gerais do tratamento da ILTB tiveram os custos da DILI incorporados e foram inseridos na análise de sensibilidade. Uma vez que a probabilidade de eventos adversos na população é baixa, o impacto da DILI nos custos gerais foi ínfimo. Além disso, os custos gerais do tratamento da ILTB foram reduzidos em virtude da baixa adesão a esse tratamento.

Além da acurácia dos testes, a prevalênciade de ILTB foi outro parâmetro com elevado grau de incerteza que se mostrou sensível em estudos anteriores. A prevalência de ILTB é estimada, geralmente, pelos inquéritos de PT e apresenta variação entre os profissionais de saúde[57-67]. Em nosso estudo, a prevalência de ILTB foi estimada a partir do inquérito do INATA e foi utilizada uma variação de prevalência de ILTB (36%-44%) na análise de sensibilidade, na qual foi observado que o QTF-GIT se mostrou menos custo-efetivo.

Algumas limitações são observadas em nosso estudo. Os custos para repetir a PT em profissionais de saúde que deixaram de retornar para a leitura do teste e os custos relacionados ao diagnóstico de conversão da PT não foram considerados. Além disso, a transmissão da

tuberculose (casos secundários) não foi contabilizada devido ao curto horizonte temporal do estudo e incerteza significativa que esta variável poderia acarretar para o modelo.

A PT é usada por mais de um século[68] e apresenta benefícios no tratamento da ILTB em situações em que a PT positiva está muito bem estabelecida[69,70] . Entretanto, é válido destacar que o treinamento para PT é demorado, complexo e pode gerar custos adicionais que não foram considerados nesse estudo.

Já o IGRA, apesar da clareza de um algoritmo de teste simplificado, a conveniência de menos visitas de retorno e os benefícios clínicos do menor número de resultados falso-positivos proporcionado pela uso da estratégia com QTF-GIT isolado (evita custos com tratamentos de ILTB desnecessários), ainda apresenta lacunas para detectar a infecção recente da TB[71], que possui o maior risco de progressão para doença ativa em uma coorte de contatos próximos[72], e apresenta diferença relativamente grande de custos entre as estratégias PT≥10mm e QTF-GIT.

Todavia, os tomadores de decisão em saúde devem levar em consideração aspectos de ordem cultural, epidemiológica e ética no processo decisório, evitando decisões baseadas exclusivamente em análises econômicas.

Uma vez que a estrutura do sistema de saúde local, financiamento e salários, bem como outros parâmetros é muito variável, há muita dificuldade em generalizar para outros países.

A análise atual sugere que a PT se constitui na estratégia de rastreio para ILTB mais rentável no cenário brasileiro, mesmo após uma redução significativa nos custos do QTF-GIT e apesar do elevado número de indivíduos submetidos ao tratamento da ILTB. Mais estudos sobre custo-efetividade desta nova tecnologia a longo prazo nesta população, ainda são necessários.

**Referências Bibliográficas**

1 Maloney SA, Pearson ML, Gordon MT, Del Castillo R, Boyle JF, Jarvis WR. Efficacy of control measures in preventing nosocomial transmission of multidrugresistant tuberculosis to patients and health care workers. *Ann Intern Med*. 1995; 122(2):90-95.

2 Sepkowitz KA, Friedman CR, Hafner A, et al. Tuberculosis among urban health care workers: a study using restriction fragment length polymorphism typing. *Clin Infect Dis* 1995;21:1098-1101.

3 McKenna MT, Hutton M, Cauthen G, Onorato IM. The association between occupation and tuberculosis: a population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:587-593.

4 Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R: Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. MMWR Recomm Rep 2005, 54:1–141.

5 Raviglione M, Marais B, Floyd K, Lonnroth K, Getahun H, et al. (2012) Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments. Lancet 379: 1902–1913.

6 Dye C, Watt CJ, Bleed DM, Hosseini SM, Raviglione MC (2005). Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally. JAMA 293: 2767–2775.

7 Dye C and Williams BG. Eliminating human tuberculosis in the twenty-first century. *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 5, no. 23, pp. 653–662, 2008.

8 World Health Organization, *Global Tuberculosis Control: WHO Report 2011*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011.

9 Cattamanchi A1, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, Marston BJ, Huang L, Hopewell PC, Pai M. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Mar 1;56(3):230-8

10 Boletim Epidemiológico. O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde do Brasil, Vol. 44, Nº 02, pags. 1-13, 2014.

11 Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

12 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. J Bras de Pneumol, 35(10): 1018-1048 2009.

13 WHO. Policy on TB Infection Control in Health care facilities, Congregate Settings and households. 2009.

14 Barnes PF. Diagnosing latent tuberculosis infection: turning glitter to gold. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:5-6.

15 Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new test for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med. 2007;146:340-54.

16 Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis. 1993;17:968-75.

17 Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? Clin Infect Dis. 2005;40:211-7.

18 Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Gutierrez C, Cucho M, Alfaro J, et al. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. J Rheumatol. 2008;35:776-81.

19 Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immunebased diagnosis of tuberculosis. Lancet. 2000;356:1099-104.

20 Arend SM, van Meijgaarden KE, de Boer K, de Palou EC, van Soolingen D, Ottenhoff TH, et al. Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with *Mycobacterium marinum* or *M. kansasii*. J Infect Dis. 2002;186:1797-807

21 Ferrara G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P, et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferongamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:631-5.

22 Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. Lancet. 2006;367:1328-34.

23 Anil P, Helen B,Robert M, Geoff S, Motasim B, Jim F H, Graham R, Alimuddin Z, Keertan D. Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis. BMC Pulmonary Medicine 2010, 10:7

24 European Center for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm. 2011. Available at: http:// ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf (last accessed August 23, 2013).

25 Steffen RE, Caetano R, Pinto M, Chaves D, Ferrari R, et al. (2013) 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 8(4): e59546. doi:10.1371/journal.pone.0059546

26 Albert N, Anja S, Jose T C, Roland D. Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies. BMC Health Services Research 2011, 11:247 doi:10.1186/1472-6963-11-247

27 Denkinger CM, Dheda K, Pai M (2011) Guidelines on interferon-gamma release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? Clin Microbiol Infect 17: 806–814.

28 National Institute for Health and Clinical Excellence: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control: Clinical Guideline 33. 2006http://guidance.nice.org.uk/CG33/ costreport/ accessed August 23, 2013).

29 WHO. Policy on TB Infection Control in Health care facilities, Congregate Settings and households. 2009.

30 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. J Bras de Pneumol, 35(10): 1018-1048 2009.

31Trajman A, Long R, Zylberberg D, Dion MJ, Al-Otaibi B, et al. (2010) Factors associated with treatment adherence in a randomised trial of latent tuberculosis infection treatment. Int J Tuberc Lung Dis 14: 551–559.

32 International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. 1982. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. Bull. WHO 60:555–564.

33 D'Arcy Hart, P. & Sutherland, I. BCG and VOLE Bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Bull. Org. mond. Sante 1972, 46, 371-385.

34 Vynnycky E, Fine PEM. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. Epidemiol. Infect. (1997), 119, 183–201. Printed in the United Kingdom # 1997 Cambridge University Press.

35 Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Ann Intern Med. 2008 Aug 5;149(3):177-84. Epub 2008 Jun 30.

36 Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. Thorax. 2012 Jan;67(1):62-70. doi: 10.1136/thx.2010.143180. Epub 2011 Jan 12.

37 Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. Chest. 12/2009; 137(4):952-68. DOI: 10.1378/chest.09-2350

38 Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. Chest. 2010 Apr; 137(4):952-68. doi: 10.1378/chest.09-2350. Epub 2009 Dec 18.

39 Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, Lange C, Losi M, Markova R, Migliori GB, Nienhaus A, Ruhwald M,Wagner D, Zellweger JP, Huitric E, Sandgren A, Manissero D. Interferon-γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011 Jan; 37(1):88-99. doi: 10.1183/09031936.00115110. Epub 2010 Oct 28.

40 Player S. Activity-based analyses lead to better decision making . Healthc Financ Manage 1998 ; 52 : 66 - 70 .

41 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 150p. 2009. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) ISBN 978-85-334-1574-4

42 BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Diretrizes e normas regulamentadoras sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Resolução 196. 1996. Brasília: CNS; 1996.

43 Mancuso JD; Niebuhr DW; Frick KD; Keep LW; Anderson KM. Cost-effectiveness analysis of targeted and sequential screening strategies for latent tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 15(9):1223–1230 © 2011 The Union http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.10.0542

44 Diel R, Nienhaus A, Loddenkemper R. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. Chest. 2007, May;131(5):1424-34.

45 Diel R, Nienhaus A, Lange C, Schaberg T: Cost-optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts. Eur Respir J 2006, 28(1):35-44.

46 Kowada A, Takahashi O, Shimbo T, Ohde S, Tokuda Y, Fukui T. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay for tuberculosis contact screening in Japan. Mol Diagn Ther. 2008;12(4):235-51.

47 Marra F, Marra CA, Sadatsafavi M, Moran-Mendoza O, Cook V, Elwood RK, et al: Cost-effectiveness of a new interferon-based blood assay, QuantiFERON(R)-TB Gold, in screening tuberculosis contacts. Int J Tuberc Lung Dis 2008, 12:1414-1424

48 De-perio MA, Tsevat J, Roselle GA, Kralovic SM, Eckman MH: Costeffectiveness of interferon gamma release assays vs tuberculin skin tests in health care workers. Arch Intern Med 2009, 169:179-187

49 CDC. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. MMWR 2005;54:(No. RR-15):49–55.

50 OMS, Organização Mundial da Saúde. Choosing Interventions that are Cost-Effective (WHO CHOICE). Cost-effectiveness thresholds. Disponível em: <http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html>. Acesso: 20 de março de 2013.

51 Deuffic-Burban S, Atsou K, Viget N, Melliez H, Bouvet E, Yazdanpanah Y: Cost-effectiveness of QuantiFERON-TB test vs. tuberculin skin test in the diagnosis of latent tuberculosis infection. Int J Tuberc Lung Dis 2010, 14:471-481.

52 Fox BD, Kramer MR, Mor Z et al. The QuantiFERON-TB-GOLD assay for tuberculosis screening in healthcare workers: a cost-comparison analysis. Lung 187(6), 413–419 (2009).

53 Gershon Gershon AS[1], McGeer A, Bayoumi AM, Raboud J, Yang J. Health care workers and the initiation of treatment for latent tuberculosis infection. Clin Infect Dis. 2004 Sep 1;39(5):667-72. Epub 2004 Aug 11.

54 Shucla Shukla SJ[1], Warren DK, Woeltje KF, Gruber CA, Fraser VJ. Factors associated with the treatment of latent tuberculosis infection among health-care workers at a midwestern teaching hospital. Chest. 2002 Nov; 122(5):1609-14.

55 Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Ann Intern Med. 2008;149(3):177-84

56 CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000; 49: (No. RR-6).

57 Pollock NR, Campos-Neto A, Kashino S, Napolitano D, Behar SM, Shin D, Sloutsky A, Joshi S, Guillet J, Wong M, Nardell E. Discordant QuantiFERON-TB Gold test results among US healthcare workers with increased risk of latent tuberculosis infection: a problem or solution? Infect Control Hosp Epidemiol. 2008 Sep;29(9):878-86. doi: 10.1086/590262.

58 Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Kalantri S, Reingold AL, Colford JM Jr, Riley LW, Menzies D: Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. Am J Respir Crit Care Med 2006, 174:349–355.

59 Pai M, Gokhale K, Joshi R, Dogra S, Kalantri S, Mendiratta DK, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing. JAMA. 2005;293:2746-55. [PMID: 15941804]

60 Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Rothel J, Mori T. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-γ and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 27(5), 442–448 (2006).

61 Ozdemir D, Annakkaya AN, Tarhan G, Sencan I, Cesur S, Balbay O, Guclu E. Tuberculin skin testing among healthcare workers in the University of Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia. Jpn J Infect Dis. 2007 May;60(2-3):102-5.

62 Nienhaus A, Schablon A, Le Bâcle C, Siano B, Diel R: Evaluation of the interferon-gamma release assay in healthcare workers. Int Arch Occup Enviro Health 2008, 81:295–300.

63 Garcia-Garcia ML, Jimenez-Corona A, Jimenez-Corona ME, et al. (2001) Factors associated with tuberculin reactivity in two general hospitals in Mexico. Infect Control Hosp Epidemiol 22: 88–93.

64 Do AN, Limpakarnjarat K, Uthaivoravit W, et al. (1999) Increased risk of Mycobacterium tuberculosis infection related to the occupational exposures of health care workers in Chiang Rai, Thailand. Int J Tuberc Lung Dis 3: 377–381.

65 Tan LH, Kamarulzaman A, Liam CK, Lee TC. Tuberculin skin testing among healthcare workers in the University of Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002 Oct;23(10):584-90.

66 Roth V R, Garrett DO, Laserson KF, Starling CE, Kritski AL, Medeiros EA, Binkin N, Jarvis WR: A multicenter evaluation of tuberculin skin test positivity and conversion among health care workers in Brazilian hospitals. Int J Tuberc Lung Dis 2005, 9:1335-1342

67 Esteban J; Gadea I; Fernández-Roblas R; Granizo JJ; Soriano F. Tuberculous infection in student nurses in Madrid, Spain. Int J Tuberc Lung Dis 5(6):583–584 © 2001 IUATLD

68 Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Oct 1;174(7):736-42. Epub 2006 Jun 23.

69 Nolan CM. Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 168, No. 4 (2003), pp. 412-413. doi: 10.1164/rccm.2306004

70 Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, Mosimaneotsile B, Motsamai OI, Bozeman L, Davis MK, Talbot EA, Moeti TL, Moffat HJ,Kilmarx PH, Castro KG, Wells CD. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2011 May 7;377(9777):1588-98. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60204-3. Epub 2011 Apr 12.

71 Pai M, O'Brien R (2007). Serial testing for tuberculosis: Can we make sense of T cell assay conversions and reversions? PLoS Med 4(6): e 208. doi:10.1371/journal.pmed.0040208

72 Menzies D; Gardiner G; Farhat M; Greenaway C; Pai M. Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results.
Int J Tuberc Lung Dis 12(5):498–505 © 2008 The Union

73 Comstock, G. W. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 3, n. 10, p. 847-850, 1999.

74 Jasmer RM, Nahid P and Hopewell PC. Latent Tuberculosis Infection. N Engl J Med 2002; 347:1860-1866. December 5, 2002. DOI: 10.1056/NEJMcp021045

75 LoBue PA and Moser KS.Use of Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection in a Public Health Clinic. Am J Respir Crit Care Med Vol 168. pp 443–447, 2003.

76 Horsburgh Jr., CR; Goldberg S; Bethel J; Chen S; Colson PW; Hirsch-Moverman Y; Hughes S; Shrestha-Kuwahara R; Sterling TR; Wall K; Weinfurter P; and the Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Latent TB Infection Treatment Acceptance and Completion in the United States and Canada. CHEST 2010; 137(2):401–409

77 Khan K; Muennig P; Behta M; Zivin, JG. Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States. N Engl J Med, Vol. 347, No. 23. December 5, 2002.

78 Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. JAMA. 1999 Mar 17; 281(11):1014-8.
.
79 Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. Chest. 1991 Feb;99(2): 465-71.

80 Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. Chest. 2005 Jul;128(1):116-23.
.
81 Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:935–952. 29. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research

82 Linas BP, Wong AY, Freedberg KA, Horsburgh CR Jr. Priorities for screening and treatment of latent tuberculosis infection in the United States. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Sep 1;184(5):590-601. doi: 10.1164/rccm.201101-0181OC.
.
83 Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis: update 2010. Eur Respir J 2011; 37: 690–711 DOI: 10.1183/09031936.00079310

84 Millard PS, Wilcosky TC, Reade-Christopher SJ, Weber DJ. Isoniazid-related fatal hepatitis. West J Med. 1996 Jun;164(6):486-91.

85 Salpeter SR[1], Sanders GD, Salpeter EE, Owens DK. Monitored isoniazid prophylaxis for low-risk tuberculin reactors older than 35 years of age: a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med. 1997 Dec 15;127(12):1051-61.

86 Public Health Agency of Canada. Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition. February, 2014.

87 Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim DS, Kim WD, Shim TS. Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection. Eur Respir J. 2006 Jul;28(1):24-30. Epub 2006 Apr 12.

88 Diel R, Nienhaus A, Loddenkemper R. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. Chest. 2007, May;131(5):1424-34.

89 Shahidi N, Fu YT, Qian H, Bressler B. Performance of interferon-gamma release assays in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2012 Nov;18(11):2034-42. doi: 10.1002/ibd.22901. Epub 2012 Jan 31.

90 Metcalfe JZ; Everett CK, Steingart KR, Cattamanchi A, Huang L, Hopewell PC and Pai M. Interferon-c Release Assays for Active Pulmonary Tuberculosis Diagnosis in Adults in Low- and Middle-Income Countries: Systematic Review and Meta-analysis. Journal of Infectious Diseases 2011; 204:S1120–29.

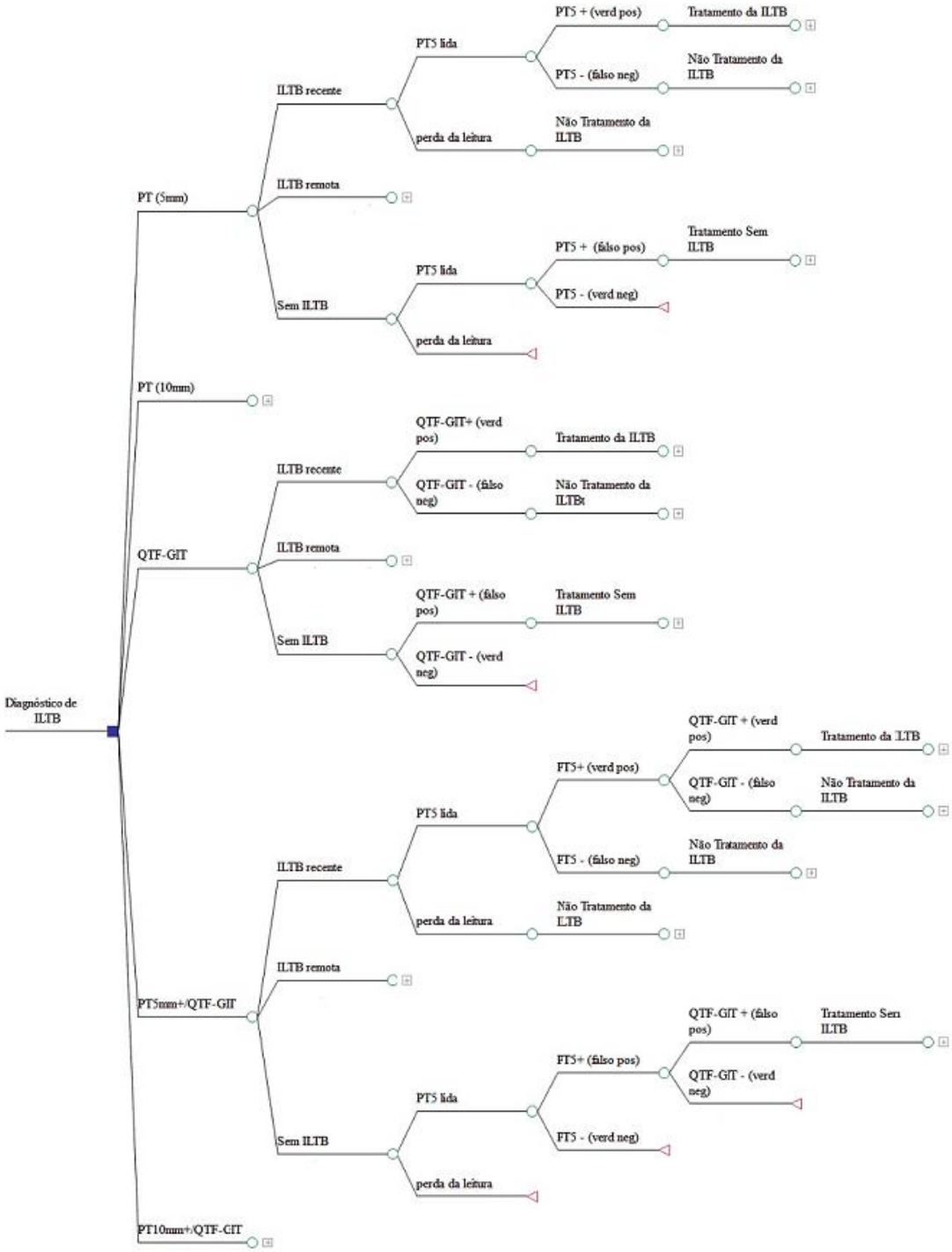



**Figura 1.** Árvore de decisão para o diagnóstico da Infecção Latente Tuberculosa (ILTB) utilizando como estratégia a Prova Tuberculínica (PT) isolada nos pontos de corte de 5mm e de 10mm, o QTF-GIT isolado e a PT sequenciada pelo QTF-GIT (PT seguida pelo QTF-GIT em todos os casos em que a PT apresentar resultado positivo nos pontos de corte de 5mm e de 10mm).

**Tabela1. Estimativa dos parâmetros clínico-epidemiológicos e de acurácia dos testes usados no modelo**

| Parâmetros Clínico-Epidemiológicos | Probabilidade | Faixa* | Fonte |
|---|---|---|---|
| Prevalência da ILTB | 0,40 | 0,36-0,44 | INATA |
| Percentual de ILTB recente | 0,20 | 0,05-0,50 | Pressuposto |
| Retorno para leitura da PT | 0,96 | 0,95-0,98 | INATA |
| Aderência ao tratamento de ILTB (6 meses)* | 0,53 | 0,47-0,78 | Jasmer, 2002[74]; LoBue, 2003[75]; Trajman et al., 2010[31]; Horsburgh Jr, 2010[76]; IUAT, 1982[32] |
| Eficácia do tratamento da ILTB‡ (6 meses) | 0,65 | 0,50-0,93 | IUAT, 1982[32]; Khan, 2002[77]; Comstock, 1999[73] |
| Eficácia do tratamento da ILTB‡ (3 meses) | 0,21 | 0,10-0,31 | IUAT, 1982[32]; Khan, 2002[77]; Comstock, 1999[73] |
| Hepatotoxicidade induzida pelo tratamento da ILTB (DILI) | 0,001 | 0,00001-0,01 | Nolan et al., 1999[78]; Steele, 1991[79]; Fountain, 2005[80]; Saukkonen et al., 2006[81]; Linas et al., 2011[82] |
| Hospitalização por DILI | 0,00015 | 0,00010-0,00020 | Saukkonen et al, 2006[81]; Leung et al., 2011[83]; Nolan et al., 1999[78] |
| Óbito por DILI | 0,00001 | 0,000001-0,0003 | Millard, 1996[84];Salpeter et al., 1997[85]; Saukkonen et al., 2006[81]; Leung et al., 2011[83] |
| Evolução da ILTB para Tuberculose, com tratamento completo para ILTB | 0,005 | 0,0047-0,015 | IUAT Trial, 1982[32] |
| Evolução da ILTB para Tuberculose, com tratamento parcial para ILTB | 0,0113 | 0,0094- 0,015 | IUAT Trial, 1982[32] |
| Evolução da ILTB recente para Tuberculose, sem tratamento para ILTB | 0,08 | 0,05-0,10 | D'Arcy, 1972[33]; Vynnycky E, Fine PE, 1997[34]; Public Health Agency of Canada, 2014[86] |
| Evolução da ILTB remota para Tuberculose, sem tratamento para ILTB | 0,04 | 0,025-0,05 | D'Arcy, 1972[33]; Vynnycky E, Fine PM, 1997[34]; Public Health Agency of Canada, 2014[86] |
| **Parâmetros de Acurácia dos Testes** | **Probabilidade** | **Faixa** | **Fonte** |
| Sensibilidade da PT 5 mm | 0,82 | 0,68-0,97 | Diel et al., 2007[88] |
| Especificidade da PT 5 mm | 0,61 | 0,35-0,79 | Diel et al., 2007[88]; Lee et al.; 2006[87] |
| Sensibilidade da PT 10 mm | 0,77 | 0,55-0,95 | Menzies, 2007[15]; Pai, 2008[35] |
| Especificidade da PT 10 mm | 0,59 | 0,43-0,73 | Pai, 2008[35]; Diel, 2011[39] |
| Sensibilidade do QTF-GIT | 0,78 | 0,54-0,82 | Pai, 2008[35]; Menzies, 2007[15]; Diel, 2010[38]; Zwerling, 2012[36] |
| Especificidade do QTF-GIT | 0,98 | 0,96-0,99 | Menzies, 2007[15]; Pai, 2008[35]; Diel, 2009[37]; Diel, 2010[38]; Diel 2011[39] Zwerling, 2012[36] |
| Resultados indeterminados de QTF-GIT | 0,05 | 0,02-0,09 | Shahidi, 2012[89]; Metcalfe, 2011[90] |

Legenda: ILTB, infecção latente tuberculosa; PT, prova tuberculínica; TB, tuberculose; QTF-GIT, QuantiFERON-TB Gold In-Tube; DILI, do inglês Drug Induced Liver Disease, ou Lesão Hepática Induzida por medicamento

Observações: * - Assumiu-se que os indivíduos tiveram aderência ao tratamento para ILTB, com INH 300 mg/dia.

*A faixa de variação dos parâmetros foi definida com base nos limites inferior e superior em relação ao caso de referência.

**Tabela 2. Estimativa dos parâmetros de custos dos eventos**

| Parâmetros de Custos | Custo Unitário (R$) | Valor do Caso Referência (R$) | Faixa* | Fonte |
|---|---|---|---|---|
| **Custos relacionados ao Diagnóstico de ILTB** | | **29,50** | **19,50-39,50** | |
| Consulta médica inicial | 10,00 | 20,00 | 10,00-30,00 | MS/SIGTAP** |
| Radiografia de Tórax | 9,50 | 9,50 | - | MS/SIGTAP** |
| **Custos Diagnóstico TB ativa** | | **37,90** | **14,20-42,60** | |
| Consulta médica inicial | 10,00 | 20,00 | 10,00-30,00 | MS/SIGTAP** |
| Radiografia de Tórax | 9,50 | 9,50 | - | MS/SIGTAP** |
| Baciloscopia de escarro | 4,20 | 8,40 | 4,20-12,60 | MS/SIGTAP** |
| **Custo do QTF-GIT:** | | **91,64** | **74,67-112,00** | **Estimado** |
| Recursos Humanos[1] | | 5,26 | 4,21 - 6,31 | |
| Kit do teste QTF-GIT | | 79,61 | 63,69 - 95,53 | |
| Material de consumo[2] | | 4,25 | 4,25 - 6,38 | |
| Equipamentos[3] | | 2,52 | 2,52 - 3,78 | |
| **Custo da PT:** | | **17,947** | **16,36-22,438** | **Estimado** |
| Recursos Humanos[4] | | 4,99 | 3,49 - 5,99 | |
| Material de consumo[5] | | 3,09 | 3,09 - 4,63 | |
| PPD RT23 2UT/1,5ml | | 9,74 | 9,74 - 11,69 | |
| Equipamentos[6] | | 0,127 | 0,042 -0,127 | |
| **Custo Tratamento completo ILTB (6meses)** | | **100,25** | **72,12-140,44** | |
| Isoniazida 300mg/dia (mês) | 2,33 | 13,99 | - | **MS/PNCT** |
| Hemograma completo | 4,11 | 8,22 | 4,11-12,33 | MS/SIGTAP** |
| Dosagem sérica TGO | 2,01 | 4,02 | 2,01-12,06 | MS/SIGTAP** |
| Dosagem sérica TGP | 2,01 | 4,02 | 2,01-12,06 | MS/SIGTAP** |
| Consultas médicas | 10,00 | 70,00 | 50,00-90,00 | MS/SIGTAP** |
| **Custo Tratamento parcial ILTB (3meses)** | | **84,38** | **66,25-102,51** | |
| Isoniazida 300mg/dia (mês) | 3,331 | 9,99 | - | **MS/PNCT** |
| Hemograma completo | 4,11 | 12,33 | 8,22-16,44 | MS/SIGTAP** |
| Dosagem sérica TGO | 2,01 | 6,03 | 4,02-8,04 | MS/SIGTAP** |
| Dosagem sérica TGP | 2,01 | 6,03 | 4,02-8,04 | MS/SIGTAP** |
| Consultas médicas | 10,00 | 50,00 | 40,00-60,00 | MS/SIGTAP** |
| **Custo da Hepatotoxicidade (DILI)** | | **598,39** | **434,52-691,03** | |
| Custos de internação | 416,39 | 562,13 | 416,39-624,58 | MS/SIGTAP** |
| Consulta médica | 10,00 | 20,00 | 10,00-30,00 | MS/SIGTAP** |
| Hemograma | 4,11 | 8,22 | 4,11-12,33 | MS/SIGTAP** |
| Dosagem sérica TGO | 2,01 | 4,02 | 2,01-12,06 | MS/SIGTAP** |
| Dosagem sérica TGP | 2,01 | 4,02 | 2,01-12,06 | MS/SIGTAP** |
| **Custo da Morte por DILI[7]** | | **1017,26** | **508,63-1528,89** | |
| Custo da internação em UTI tipo III | 508,63 | 1017,26 | 508,63-1528,89 | MS/SIGTAP** |
| **Custo Tratamento TB ativa** | | **181,61** | **116,68 - 240,20** | |
| Esquema RHZE (mês) | 15,7908 | 31,5816 | - | **MS/PNCT** |
| Esquema RHZ (mês) | 4,8096 | 19,2384 | - | **MS/PNCT** |
| Consultas médicas | 10,00 | 70,00 | 30,00-80,00 | MS/SIGTAP** |
| Baciloscopias | 4,20 | 29,40 | 12,60-29,40 | MS/SIGTAP** |
| Radiografia de Tórax | 9,50 | 9,50 | 9,50-19,00 | MS/SIGTAP** |
| Cultura para BK | 5,63 | 5,63 | 5,63-24,53 | MS/SIGTAP** |
| Hemograma | 4,11 | 8,22 | 4,11-12,33 | MS/SIGTAP** |
| Dosagem sérica TGO | 2,01 | 4,02 | 2,01-12,06 | MS/SIGTAP** |
| Dosagem sérica TGP | 2,01 | 4,02 | 2,01-12,06 | MS/SIGTAP** |

Legenda: DILI - do inglês Drug Induced Liver Disease, em português Lesão Hepática Induzida por Droga; ILTB - infecção latente tuberculosa; PPD - derivado de proteína purificada; PT - prova tuberculínica; QTF-GIT - QuantiFERON-TB Gold In-Tube; SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS; SIASG - Sistema de Administração de Serviços Gerais; TB, tuberculose; TGO, transaminase glutâmico oxalacética/aspartato aminotransferase; TGP, transaminase glutâmico pirúvica/alanina aminotransferase; PNCT - Programa Nacional de Controle da Tuberculose; MS - Ministério da Saúde.

Observações: [1]- Enfermeiro, técnico de laboratório; [2]- Luvas de procedimento, agulha vacutainer, garrote, algodão, álcool, coletor de seringas, ependorf, criotubo, colour Coded insert (vermelho e azul), Pyrogen, DNA Free (200µl - com filtro e estéril), D1000 Diamond®Tipack 100-1000µl (com filtro e estéril); [3]- Estufa, centrífuga, lavadora de microplacas, leitora de microplacas, computador, impressora; [4]- Enfermeiro; [5]- Luvas de procedimento, algodão, álcool, seringa agulhada, coletor de seringas, caixa térmica e gelox; [6]- Geladeira, termômetro com alarme, régua milimetrada para leitura de PPD; [7] – Considerou-se o custo da internação em UTI tipo III por ser hepatotoxicidade grave.
*A faixa de variação dos parâmetros foi definida com base nos limites inferior e superior em relação ao caso de referência.

**Tabela 3.** Comparação das estratégias de diagnóstico da ILTB em relação à estratégia de PT de 10mm ou mais como referência, considerando como medida de desfecho número de indivíduos corretamente classificados pelos testes

| Estratégias | Custo (em R$) | Custo Incremental (em R$) | Efetividade (indivíduo corretamente classificado) | Efetividade Incremental | Custo/ individuo corretamente classificado (em R$) | RCEI (em R$) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 6.395 | _ | 11,06 | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 908,38 | 6.704 | 309 | 10,68 | 2,94 |
| PT ≥ 5mm/QTF-GIT | 110.209,00 | 39.510,49 | 8.222 | 1.827 | 13,40 | 21,63 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | *111.335,33* | *40.636,82* | *8.069* | *1.674* | *13,80* | *dominada* |
| QTF-GIT | 377.249,93 | 306.551,42 | 9.000 | 2.605 | 41,92 | 117,68 |

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: RCEI — Razão de custo-efetividade incremental

Obs: Como a RCEI é estimada em relação a estratégia de PT com ponto de corte de 10mm ou mais, apenas se demarcou a estratégia dominada, sem retirá-la da tabela.

**Tabela 4.** Comparação das estratégias de diagnóstico da ILTB entre si, considerando como medida de desfecho número de indivíduos corretamente classificados pelos testes

| Estratégias | Custo (em R$) | Custo Incremental (em R$) | Efetividade | Efetividade Incremental | Custo/ indivíduo corretamente classificado (em R$) | RCEI (em R$) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 6.395 | _ | 11,06 | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 908,38 | 6.704 | 309 | 10,68 | 2,94 |
| PT ≥ 5mm/QTF-GIT | 110.209,00 | 38.602,11 | 8.222 | 1518 | 13,40 | 25,43 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | *111.335,33* | 1.126,33 | *8.069* | -153 | 13,80 | *dominada* |
| QTF-GIT | 377.249,93 | 265.914,60 | 9.000 | 931 | 41,92 | 285,62 |
| Retirando estratégias dominadas | | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 6.395 | _ | 11,06 | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 908,38 | 6.704 | 309 | 10,68 | 2,94 |
| PT ≥ 5mm/QTF-GIT | 110.209,00 | 38.602,11 | 8.222 | 1.518 | 13,40 | 25,43 |
| QTF-GIT | 377.249,93 | 267.040,93 | 9.000 | 778 | 41,92 | 343,24 |

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: RCEI — Razão de custo-efetividade incremental

Obs: Como a RCEI é estimada pela comparação das estratégias de diagnóstico da ILTB entre si, os cálculos do Custo Incremental foram realizados pela diferença entre o custo da estratégia e o custo da respectiva estratégia anterior. Os cálculos da Efetividade Incremental foram realizados pela diferença entre a efetividade da estratégia e a efetividade da respectiva estratégia anterior.

**Tabela 5.** Comparação das estratégias de diagnóstico da ILTB em relação à estratégia de PT de 10mm ou mais como referência, considerando como medida de desfecho número de casos evitados de tuberculose ativa

| **Estratégias** | **Custo (em R$)** | **Custo Incremental (em R$)** | **Efetividade (caso evitado de TB)** | **Efetividade Incremental** | **Custo/ caso evitado de TB (em R$)** | **RCEI (em RS)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 3.881 | _ | 18,22 | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 908,38 | 3.886 | 5 | 18,43 | 181,68 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | *110.209,00* | 39.510,49 | *3.869* | -12 | 28,49 | *dominada* |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | *111.335,33* | 40.636,82 | *3.865* | -16 | 28,81 | *dominada* |
| *QTF-GIT* | *377.249,93* | 306.551,42 | *3.884* | 3 | 97,13 | *102.183,81* |
| **Retirando as estratégias dominadas** | | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 3.881 | _ | 18,22 | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 908,38 | 3.886 | 5 | 18,43 | 181,68 |
| *QTF-GIT* | *377.249,93* | 306.551,42 | *3.884* | 3 | 97,13 | *dominada* |

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: RCEI — Razão de custo-efetividade incremental

**Tabela 6.** Comparação das estratégias de diagnóstico de ILTB entre si, considerando como medida de desfecho número de casos evitados de tuberculose ativa

| Estratégias | Custo (em R$) | Custo Incremental (em R$) | Efetividade (caso evitado de TB) | Efetividade Incremental | Custo/ caso evitado de TB (em R$) | RCEI (em RS) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 3.881 | _ | 18,22 | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 908,38 | 3.886 | 5 | 18,43 | 181,68 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | *110.209,00* | *38.602,11* | *3.869* | *-17* | *28,49* | *dominada* |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | *111.335,33* | *1.126,33* | *3.865* | *-4* | *28,81* | *dominada* |
| *QTF-GIT* | 377.249,93 | 265.914,60 | 3.884 | 19 | 97,13 | 13.995,50 |
| **Retirando as estratégias dominadas** | | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 3.881 | _ | 18,22 | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 908,38 | 3.886 | 5 | 18,43 | 181,68 |
| *QTF-GIT* | 377.249,93 | 305.643,04 | 3.884 | -2 | 97,13 | dominada |

Fonte: Elaboração pela autora.

Legenda: RCEI — Razão de custo-efetividade incremental

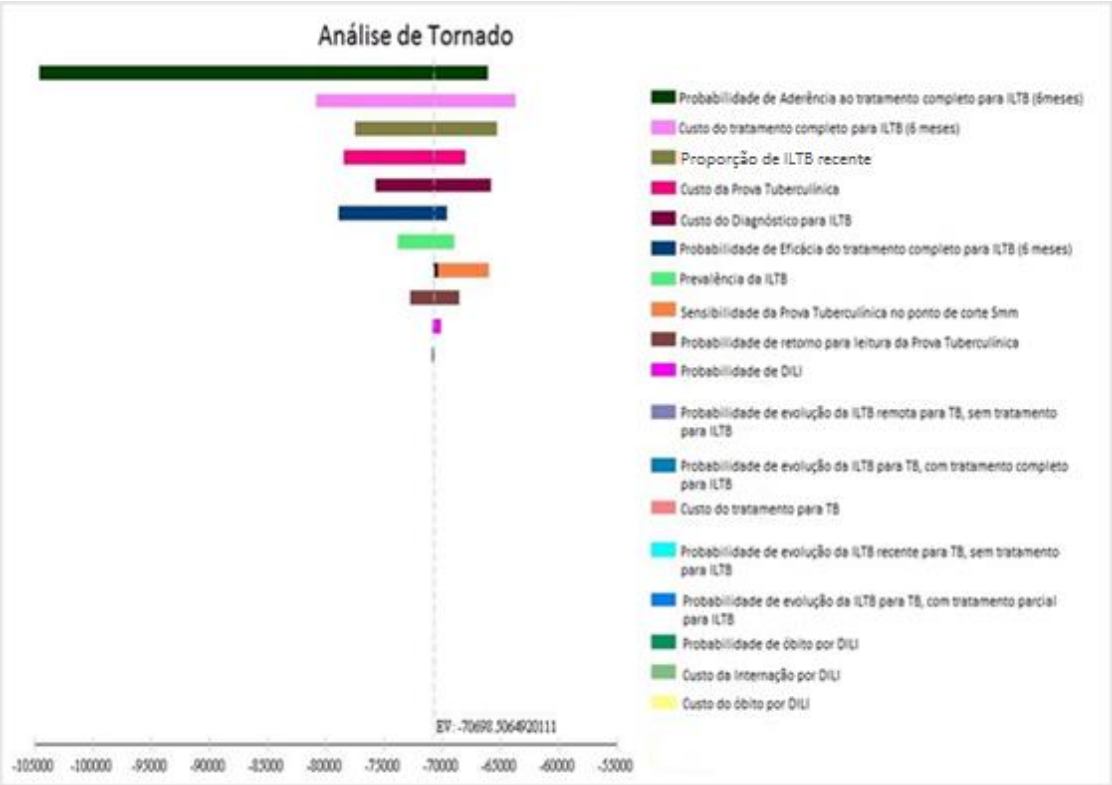



**Figura 2.** Diagrama de Tornado considerando o desfecho número de indivíduos corretamente classificados pelos testes diagnósticos para ILTB

**Tabela 7.** Análise de sensibilidade univariada, considerando o desfecho número de indivíduos corretamente classificados pelos testes diagnósticos para ILTB

| Estratégias de Diagnóstico | Custo (em RS) | Custo Incremental (em R$) | Efetividade (Indivíduos corretamente classificados) | Efetividade Incremental | RCEI (em R$) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Caso de referência** | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 6.395 | _ | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 908,38 | 6.704 | 309 | 2,94 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 110.209,00 | 38.602,11 | 8.222 | 1.518 | 25,43 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 111.335,33 | 1.126,33 | 8.069 | -153 | *dominada* |
| QTF-GIT | 377.249,93 | 265.914,60 | 9.000 | 931 | 285,62 |
| **Sensibilidade da PT com ponto de corte de ≥ 10mm = 55%** | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 63.761,15 | _ | 5.545 | _ | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 7.845,74 | 6.704 | 1.159 | 6,76 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 100.471,72 | 28.864,83 | 7.406 | 702 | 41,12 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 110.209,00 | 9.737,28 | 8.222 | 816 | 11,93 |
| QTF-GIT | 377.249,92 | 267.040,92 | 9.000 | 778 | 343,24 |
| **Sensibilidade da PT com ponto de corte de ≥ 10mm = 95%** | | | | | |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | _ | 6.704 | _ | _ |
| PT ≥ 10mm | 79.967,16 | 8.360,27 | 7.090 | 386 | 21,66 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 110.209,00 | 30.241,84 | 8.222 | 1.132 | 26,71 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 124.779,16 | 14.570,16 | 8.612 | 390 | 37,36 |
| QTF-GIT | 377.249,92 | 252.470,76 | 9.000 | 388 | 650,70 |
| **Sensibilidade da PT com ponto de corte de ≥ 5mm = 68%** | | | | | |
| PT ≥ 5mm | 65.934,79 | _ | 6.163 | _ | _ |
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | 4.763,72 | 6.395 | 232 | 20,53 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 101.704,90 | 31.006,39 | 7.800 | 1.405 | 22,07 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 111.335,33 | 9.630,43 | 8.069 | 269 | 35,80 |
| QTF-GIT | 377.249,93 | 265.914,60 | 9.000 | 931 | 285,62 |
| **Sensibilidade da PT com ponto de corte de ≥ 5mm = 97%** | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 6.395 | _ | _ |
| PT ≥ 5mm | 79.854,70 | 9.156,19 | 7.284 | 889 | 10,30 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 111.335,33 | 31.480,63 | 8.069 | 785 | 40,10 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 122.077,72 | 10.742,39 | 8.674 | 605 | 17,76 |
| QTF-GIT | 377.249,92 | 255.172,20 | 9.000 | 326 | 782,74 |

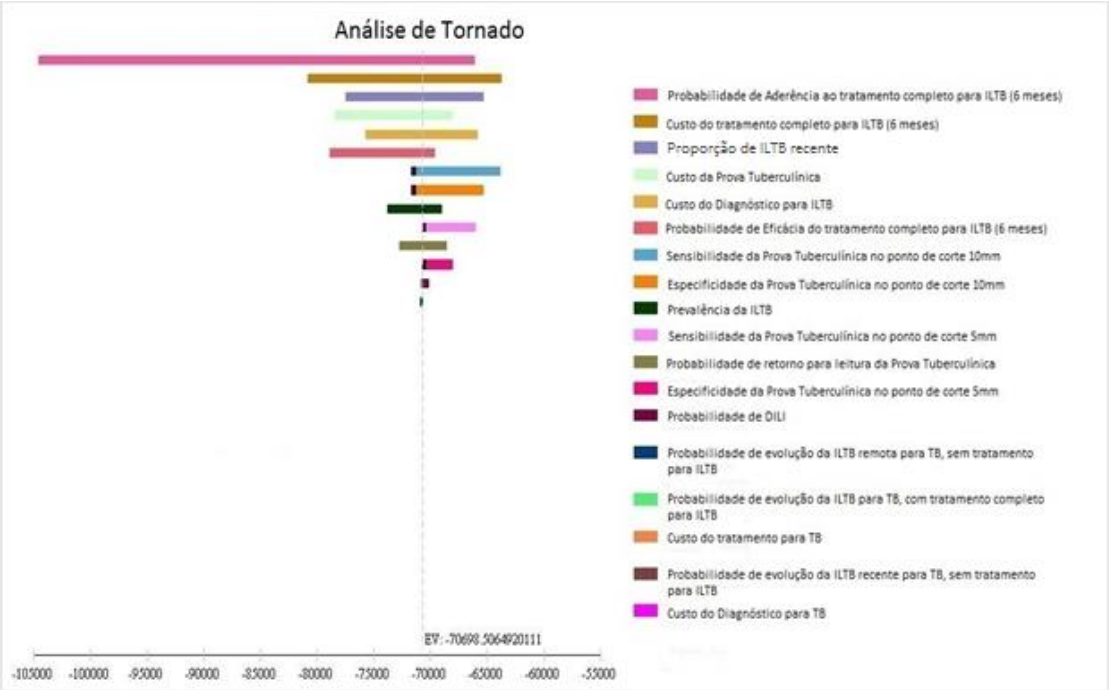



**Figura 3.** Diagrama de Tornado considerando o desfecho de casos de TB evitados pelos testes diagnósticos para ILTB

**Tabela 8.** Análise de sensibilidade univariada, considerando o desfecho de casos de TB evitados pelos testes diagnósticos para ILTB

| Estratégias de Diagnóstico | Custo (em RS) | Custo Incremental (em R$) | Efetividade (Casos evitados de TB) | Efetividade Incremental | RCEI (em R$) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Caso de referência** | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 3.881 | _ | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 908,38 | 3.886 | 5 | 181,68 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | *110.209,00* | *38.602,11* | *3.869* | *-17* | *dominada* |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | *111.335,33* | *1.126,33* | *3.865* | *-4* | *dominada* |
| QTF-GIT | 377.249,93 | 265.914,60 | 3.884 | 19 | 13.995,50 |
| **Sensibilidade da PT com ponto de corte de ≥ 10mm = 55%** | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 63.761,15 | _ | 3860 | _ | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 7.845,74 | 3886 | 26 | 301,76 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 100.481,72 | 28.874,83 | 3849 | -37 | *dominada* |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 110.209 | 9.727,28 | 3869 | 20 | 486,36 |
| QTF-GIT | 377.249,92 | 267.040,92 | 3884 | 15 | 17.802,73 |
| **Sensibilidade da PT com ponto de corte de ≥ 10mm = 95%** | | | | | |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | _ | 3886 | _ | _ |
| PT ≥ 10mm | 79.967,16 | 8.360,27 | 3898 | 12 | 696,69 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 110.209 | 30.241,84 | 3869 | -29 | *dominada* |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 124.779,16 | 14.570,16 | 3878 | 9 | 1.618,90 |
| QTF-GIT | 377.249,92 | 252.470,76 | 3884 | 6 | 42.078,46 |
| **Sensibilidade da PT com ponto de corte de ≥ 5mm = 68%** | | | | | |
| PT ≥ 5mm | 65.934,79 | _ | 3872 | _ | _ |
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | 4.763,72 | 3881 | 9 | 529,30 |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 101.704,89 | 31.006,38 | 3858 | -23 | *dominada* |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 111.335,33 | 9.630,44 | 3865 | 7 | 1.375,78 |
| QTF-GIT | 377.249,92 | 265.914,59 | 3884 | 19 | 13.995,50 |
| **Sensibilidade da PT com ponto de corte de ≥ 5mm = 97%** | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 70.698,51 | _ | 3881 | _ | _ |
| PT ≥ 5mm | 79.854,70 | 9.156,19 | 3900 | 19 | 481,90 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 111.335,33 | 31.480,63 | 3865 | -35 | *dominada* |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 122.077,72 | 10.742,39 | 3880 | 15 | 716,16 |
| QTF-GIT | 377.249,92 | 255.172,20 | 3884 | 4 | 63.793,05 |
| **Especificidade da PT com ponto de corte de ≥ 10mm = 43%** | | | | | |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | _ | 3886 | _ | _ |
| PT ≥ 10mm | 88.190,07 | 16.583,18 | 3881 | -5 | *dominada* |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 110.209,00 | 22.018,93 | 3869 | -12 | *dominada* |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 159.273,82 | 49.064,82 | 3865 | -4 | *dominada* |
| QTF-GIT | 377.249,92 | 217.976,10 | 3884 | 19 | 11.472,43 |
| **Especificidade da PT com ponto de corte de ≥ 10mm = 73%** | | | | | |
| PT ≥ 10mm | 65.246,38 | _ | 3881 | _ | _ |
| PT ≥ 5mm | 71.606,89 | 6.360,51 | 3886 | 5 | 1.272,10 |
| *PT ≥ 10mm/QTF-GIT* | 87.397,56 | 15.790,67 | 3865 | -21 | *dominada* |
| *PT ≥ 5mm/QTF-GIT* | 110.209 | 22.811,44 | 3869 | 4 | 5.702,86 |
| QTF-GIT | 377.249,92 | 267.040,92 | 3884 | 15 | 17.802,73 |

**APÊNDICE B -** Tabagismo e Infecção Latente Tuberculosa em Profissionais de saúde da Atenção Básica no Brasil.

## Introdução

Os profissionais da área da saúde compõem um dos grupos mais vulneráveis à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*)[1]. No Brasil, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) inclui os profissionais de saúde na categoria de maior risco[2], devido à sua exposição ocupacional[3] e, à semelhança das associações médicas[4] e da Organização Mundial de Saúde (OMS)[5], recomenda medidas que podem reduzir o risco de transmissão nos centros de diagnóstico e tratamento da tuberculose (TB) no país. Estudos revelam maior risco entre os profissionais que trabalham em estabelecimentos assistenciais de saúde e indicam que fatores como tempo de serviço, categoria profissional e proteção respiratória são relevantes na transmissão[6-8].

A descoberta de uma nova tecnologia diagnóstica, os testes de detecção do interferon gama (Quantiferon-TB Gold-IN-Tube - QTF-GIT), por apresentar elevadas sensibilidade e especificidade, e diferenciar a ILTB da resposta imune à vacinação e da infecção por MNTB[9-11], tem colaborado para o avanço das pesquisas em grupos com risco potencial para o adoecimento por tuberculose, permitindo estudos de avaliação do risco de ILTB entre profissionais de saúde.

Recentemente, estudos têm mostrado associação entre o hábito de tabagismo e a TB, após o ajuste para outros fatores de risco[12-14]. Em 22 países que padecem com o elevado impacto da doença, incluindo o Brasil, estimou-se que mais de 20% da incidência de TB pode ser atribuída ao tabagismo ativo, o que pode ser totalmente evitado[15]. O hábito de tabagismo também tem sido associado com a Infecção Latente Tuberculosa (ILTB)[16, 17].

No entanto, a associação entre o hábito de tabagismo e a ILTB em profissionais de saúde, dentre os quais a categoria da Enfermagem, ainda precisa ser avaliada, principalmente no cenário da atenção básica. Estima-se que no mundo existam cerca de 17,3 milhões de enfermeiros, constituindo-se no maior grupo de profissionais da saúde[18]. Outro aspecto que deve ser considerado é que os profissionais de Enfermagem convivem com doentes fontes e alvos de infecção, especialmente àqueles envolvidos no contato direto com o paciente portador de tuberculose. A avaliação desses profissionais é importante para detecção precoce da ILTB, a qual depois de diagnosticada e tratada reduz significativamente o risco de progressão para adoecimento[19,20,21,22].

Diante do exposto, este estudo se propôs a analisar o impacto do tabagismo sobre o risco de ILTB entre profissionais de saúde da atenção básica no Brasil, destacando-se a categoria da Enfermagem.

## Material e Métodos

*Local e Delineamento do Estudo*

Foi realizado um estudo do tipo corte-transversal, entre janeiro de 2011 a dezembro de 2013, em profissionais da atenção básica, selecionados de cidades com alta incidência de TB das cinco regiões geográficas brasileiras (Norte – Manaus-AM (93,3/100.000), Nordeste – Salvador-BA (62,3/100.000), Centro-Oeste – Cuiabá-MT (116,5/100.000), Sudeste – Vitória-ES (46,2/100.000) e Sul – Porto Alegre-RS (99,5/100.000))[23].

*População do Estudo*

A amostra incluiu profissionais de saúde da atenção básica (médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e agentes comunitários), na faixa de 18 a 60 anos de idade. A amostra foi realizada da seguinte forma: foram escolhidos 50 municípios prioritários, com probabilidade proporcional ao tamanho, estabelecido pelo número de habitantes no censo de 2000 (municípios com igual ou maior de 100.000 habitantes e com menos de 100.000 habitantes). As unidades primárias de seleção foram estratificadas por Grande Região (Norte, Nordeste, Centro-oeste, Sudeste e Sul) de localização dos municípios, com alocação proporcional. Em cada estabelecimento de saúde, foram selecionados 30 profissionais de saúde, de forma sistemática, para responder à entrevista e coletar uma amostra de sangue e realização do teste tuberculínico. Os critérios de exclusão consistiram em estado conhecido de HIV, teste rápido positivo para HIV e história prévia de TB.

*Variáveis*

Foram realizadas entrevistas através de um questionário semi-estruturado e padronizado, com variáveis demográficas, epidemiológicas, clínicas, ocupacionais e de biossegurança. As variáveis estudadas consistiram em sexo, idade (<41 anos ou ≥41 anos), contato próximo com familiar com TB, presença de cicatriz vacinal BCG, comorbidades, status tabagismo (não-fumante ou fumante), etilismo, categoria profissional de Enfermagem, trabalho em Unidade de Saúde com PCT, tempo igual ou superior a 10 anos que trabalha na atenção básica e utilização sempre da máscara N-95.

Houve realização dos testes diagnósticos para infecção por *Mycobacterium tuberculosis* - prova tuberculínica e Quantiferon-TB Gold-IN-Tube, do teste rápido para verificação de HIV (Rapid Check HIV 1 & 2) e identificação da cicatriz vacinal do Bacille Calmete-Guerin (BCG) por enfermeiros treinados.

*QTF-GIT*

Após a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado e do questionário respondido, 3 ml de sangue foram coletados para o teste Quantiferon-TB Gold In-Tube (QTF-GIT), sendo 1 mL em cada tubo. O teste foi realizado de acordo com as instruções do fabricante (Cellestis Ltd, Carnegie, Victoria, Austrália). As amostras foram transportadas para o laboratório de referência em cada capital (Laboratório de Imunologia do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo – NDI/UFES – Vitória-ES; Laboratório de Microbiologia da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado – Manaus-AM; Laboratório Municipal de Cuiabá-MT; Laboratório Municipal de Salvador-BA e Laboratório Municipal de Porto Alegre-RS) dentro de 4-6 h de coleta e incubadas por 16-24 h em 37ºC. As amostras foram centrifugadas a 3000 x fcr (força centrífuga relativa) durante 15 minutos, e o plasma recolhido foi armazenado a -20ºC até à sua utilização. As amostras coletadas em Manaus, Cuiabá, Salvador e Porto Alegre foram transportadas em cryobox dentro de recipientes contendo blocos de gelo para o Laboratório de Imunologia do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo em menos de 6 horas, e armazenados a -20/ -70ºC até o ensaio de IFN-γ ser realizado. A densidade óptica (DO) de cada teste foi lida a 450 nm com um filtro de referência de 620 nm, no leitor de placas de ELISA. Os resultados foram interpretados de acordo com as instruções do fabricante. O valor de ponto de corte para um teste positivo foi de 0,35 UI /mL de IFN- γ no plasma após a estimulação, independente do resultado do controle Mitogen. O resultado do teste foi considerado indeterminado se a amostra de sangue teve uma resposta negativa para os antígenos da TB e se o valor do controle positivo foi <0,5 UI /mL após a subtração do valor de controle Nil. Entre esses valores foram considerados indeterminados. O teste rápido de HIV foi realizado em laboratório com essa mesma amostra de sangue (Rapid Check-HIV 1 & 2 / NDI-UFES Vitória- ES-Brasil).

*Análise Estatística*

Na análise dos dados foram utilizadas frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas e a média para as variáveis quantitativas. O teste Qui-quadrado de Pearson foi usado para comparar as proporções.

Na determinação dos fatores associados à ILTB, foi elaborado um modelo de regressão logística múltipla com seleção hierarquizada, em que as variáveis foram classificadas na dimensão de características individuais e na dimensão de características ocupacionais. Foi utilizada a técnica stepwise tipo backward para os modelos de cada dimensão e para o modelo final.

No modelo com seleção hierarquizada da dimensão de características individuais foram incluídas as variáveis demográficas, epidemiológicas e clínicas: sexo (feminino ou masculino), idade (<41 anos ou ≥41 anos), contato próximo com familiar com TB, presença de cicatriz vacinal BCG, comorbidades, status tabagismo (não-fumante ou fumante) e etilismo. No modelo com seleção hierarquizada da dimensão de características ocupacionais foram incluídas as variáveis ocupacionais e de biossegurança: pertencer à categoria profissional de Enfermagem, trabalhar em Unidade de Saúde com PCT, apresentar tempo igual ou superior a 10 anos que trabalha na atenção básica e utilizar sempre a máscara N-95.

Foram calculadas *Odds Ratio* por regressão logística simples e múltipla, com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Essa análise foi realizada com o Stata statistical software (StataCorp, Stata Statistical Software Release 13, College Station, TX, USA, 2013).

*Aprovação no Comitê de Ética*

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) sob o número 007/10. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

**Resultados**

Dos 716 profissionais de saúde identificados na atenção básica, foram excluídos 7 (0,9%) deles porque apresentavam TB ativa ou se encontravam em tratamento para TB e 1 (0,01%) porque apresentou resultado positivo na verificação do status HIV pelo teste rápido. Deste modo, a amostra foi constituída por 708 profissionais de saúde.

Dos 708 profissionais de saúde incluídos na amostra, 39 (18,75%) apresentaram ILTB na Região Sudeste (Vitória); 40 (26,14%) apresentaram ILTB na Região Centro-Oeste (Cuiabá); 40 (30,53%) apresentaram ILTB na Região Norte (Manaus); 50 (38,46%) apresentaram ILTB na Região Nordeste (Salvador) e 27 (31,40%) apresentaram ILTB na Região Sul (Porto Alegre), conforme Tabela 23.

Na análise univariada da dimensão de características individuais (Tabela 24), entre os profissionais de saúde do sexo masculino 37,33% apresentaram ILTB, comparado com 26,54% do sexo feminino (p=0,048). Foi observado que 32,96% dos profissionais de saúde com idade ≥ 41 anos apresentaram ILTB, comparado com 22,19% entre aqueles <41 anos de idade (p=0,001).

Entre aqueles que possuíam contato próximo com familiar com TB 36,43% apresentaram ILTB, comparado com 25,73% entre aqueles que não possuíam contato próximo com familiar com TB (p=0,014).

Já entre aqueles em que foi identificada a presença de cicatriz vacinal BCG 25,32% apresentaram ILTB, comparado com 44,32% entre aqueles que não apresentaram cicatriz vacinal BCG (p<0,001).

Entre os profissionais que possuíam comorbidades 33,72% apresentaram ILTB, comparado com 25,75% entre os que não possuíam comorbidades (p=0,042). Profissionais de saúde com status de tabagismo fumante (40,58%) foram os que mais apresentaram ILTB (p=0,012), enquanto que entre aqueles que se identificaram etilistas 30,39% apresentaram ILTB, comparado com 25,62% entre os que não se identificaram etilistas (p=0,160).

Na análise univariada da dimensão de características ocupacionais (Tabela 25), entre os profissionais de saúde que pertencem à categoria da Enfermagem 31,64% apresentaram ILTB, comparado com 24,13% que não pertenciam a esta categoria (p=0,026).

Entre aqueles que trabalham em Unidade de Saúde com PCT 30,09% apresentaram ILTB, comparado com 23,17% profissionais de saúde que trabalham em unidades sem PCT (p=0,050). Entre aqueles que possuíam tempo igual ou superior a 10 anos de trabalho na atenção básica 30,96% apresentaram ILTB, comparado com 25,53% entre os que possuíam tempo inferior a 10 anos de trabalho na atenção básica (p=0,114). Já entre aqueles que

utilizavam sempre a N-95 18,18% apresentaram a ILTB, comparado com 28,31% entre os que não utilizavam sempre a N-95 (p=0,146).

Na análise de regressão logística para a dimensão de características individuais (Tabela 26), identificou-se associação com ILTB para os seguintes fatores: sexo masculino [OR=1,79; IC 95%:1,06-3,02], idade ≥ 41 anos [OR=1,63; IC 95%: 1,15-2,32], contato próximo com familiar com TB [OR=1,54; IC 95%: 1,01-2,34] e status do tabagismo fumante [OR=1,77; IC 95%: 1,05-3,00], mas não foi observada associação por comorbidades (p=0,186) e etilismo (p=0,179). Também foi observado que a presença de cicatriz vacinal BCG atuou como fator de proteção para a ILTB [OR=0,45; IC 95%:0,28-0,72].

Em relação à dimensão de características ocupacionais (Tabela 27), foi observada associação com ILTB para o fator categoria profissional da Enfermagem [OR=1,45; IC 95%: 1,04-2,02]; mas não foi observada associação por trabalhar em Unidade de Saúde com PCT (p=0,080), por tempo igual ou superior a 10 anos que trabalha na atenção básica (p=0,312) e por utilizar sempre a máscara N-95 (p=0,096).

O Modelo final (Tabela 28), após ajuste para todos os fatores analisados nos modelos das duas dimensões, foi observada associação com ILTB para sexo masculino [OR=1,89; IC 95%:1,11-3,20], idade ≥ 41 anos [OR=1,56; IC 95%: 1,09-2,22], contato próximo com familiar com TB [OR=1,55; IC 95%: 1,02-2,36], status do tabagismo fumante [OR=1,75; IC 95%: 1,03-2,98] e categoria profissional da Enfermagem [OR=1,44; IC 95%: 1,02-2,03]. Foi observado que a presença de cicatriz vacinal BCG atuou como fator de proteção para a ILTB [OR=0,44; IC 95%:0,27-0,71].

**Discussão**

O risco de ILTB em profissionais de saúde tem sido enfatizado nas últimas décadas em virtude da elevada morbidade e mortalidade pela TB na comunidade geral[24] e tem justificado o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos para detecção precoce da infecção, visando reduzir o risco de adoecimento por TB nesta população.

No presente estudo, os fatores associados à ILTB foram sexo masculino, idade maior ou igual a 41 anos, contato próximo com familiar com TB, presença de cicatriz vacinal BGG, categoria profissional de Enfermagem e ser fumante; enquanto não foi observada associação para comorbidades, etilismo, trabalhar em Unidade de Saúde com Programa de Controle da

Tuberculose (PCT), tempo igual ou superior a 10 anos que trabalha na atenção básica e utilizar sempre a máscara N-95.

Em relação ao sexo, alguns autores analisaram a presença de ILTB entre profissionais de saúde e verificaram que o sexo masculino foi relatado como fator de risco[25,26]. Em nosso estudo, o sexo masculino também apresentou risco para a ILTB, com chance 1,89 maior para a infecção quando comparado ao feminino.

Quanto aos profissionais de saúde com 41 anos ou mais apresentaram chance 1,56 maior para a ILTB. Estudos realizados com profissionais de saúde na Arábia Saudita[27], na Georgia[28] e na Europa[29] (Alemanha, Portugal e França) revelaram resultados similares. A maior chance para ILTB entre os profissionais de saúde com maior idade pode ser favorecida pelo longo tempo de exposição ocupacional ao *Micobacterium tuberculosis.* Esse achado é similar ao de várias publicações[30-34].

O contato próximo com familiar que possui TB apresentou chance 1,55 maior para a infecção, comparado àqueles que não possuíam contato próximo com familiar com TB. Este é um fator de risco conhecido, justificado pela relação entre o tempo de convivência uns com os outros e, portanto, compartilhamento do mesmo ambiente[25,26].

Neste estudo, observou-se que a presença de cicatriz vacinal foi um fator de proteção para a ILTB. Shablon et. al[35], em pesquisa realizada sobre a prevalência da ILTB entre profissionais de saúde num hospital para doenças pulmonares, encontrou resultado similar.

A categoria profissional da Enfermagem apresentou chance 1,44 vezes maior para a infecção. Rafiza et al.[36], em estudo entre trabalhadores de saúde na Malásia, também concluíram que o trabalho como enfermeiro [4,65 (IC: 1,10; 19,65)] e o sexo masculino [3,70 (IC: 1,36; 10,02)] são fatores significativamente associados à ILTB. Outros estudos, realizados em países com elevada carga de TB, apresentaram resultados semelhantes[37-39]. A categoria profissional da Enfermagem se apresenta associada à ILTB devido à exposição dos profissionais de saúde ao *M. tuberculosis* estar acoplada à prevalência da TB entre os pacientes dos serviços de saúde, o que pode contribuir para um maior número de casos de TB, especialmente na categoria de enfermagem, conforme referido em estudo[40]. Além disso, o contato frequente com pacientes com tuberculose pode contribuir para a ILTB entre os enfermeiros com o tempo de sua profissão[28,34,41-43].

Nesse estudo, quando comparados os não-fumantes (639/708) com os fumantes (69/708), foi observado associação entre o hábito de tabagismo e a ILTB (p=0,036), com os fumantes apresentando chance 1,75 vezes maior para infecção. Os resultados deste estudo corroboram com outros achados da literatura. Recentemente, pesquisas têm demonstrado que

o tabagismo ativo está significativamente associado à ILTB[16,17,44-46], à doença tuberculosa[47-53], à tuberculose recorrente[12,52,54-60] e à mortalidade por tuberculose[61-66].

Cinco países, atualmente, são líderes mundiais na proporção de casos de tuberculose e de fumantes: Índia, China, África do Sul, Indonésia e Paquistão, destacando-se a Índia em que, segundo especialistas, 40% da carga de doença por tuberculose pode ser atribuída ao tabagismo[66].

Há evidência crescente de uma possível associação causal entre a exposição ativa à fumaça do tabaco e vários aspectos da tuberculose[66]. Um estudo[67] sugere que as diferenças nas taxas de tuberculose entre os homens e as mulheres são influenciadas pelas distinções de gênero no hábito de tabagismo. Leung et al [12], em uma coorte de 42.655 idosos na China, examinaram a ação do tabagismo sobre a ocorrência da doença TB e constataram que o status tabagismo fumante foi associado com TB. Em um estudo transversal na África do Sul[16], den Boon et al. encontraram uma associação entre os entre os fumantes e a infecção entre adultos em uma área de alto risco [OR:1.90; 95%IC=1.28-2.81]. Lienhardt et al[49], em um estudo realizado sobre fatores de risco para o desenvolvimento da doença tuberculose, em três países da África Ocidental (Guiné, Guiné Bissau e Gâmbia), concluíram que o tabagismo está associado com TB.

O aumento do risco de ILTB[16] e de tuberculose[68] também tem sido observado entre fumantes passivos. Os profissionais de saúde que persistem no hábito de tabagismo, por conseguinte, representam um risco para si e também para todas as outras pessoas expostas, simultaneamente, à infecção e ao fumo passivo[69].

Os profissionais de saúde possuem a responsabilidade de cooperar para o controle do tabagismo diariamente e não apenas através de aconselhamento para os pacientes. Segundo a OMS[66] torna-se cada vez mais necessário envolver o setor de saúde governamental para ampliar a conscientização dos profissionais de saúde e colaborar para o desenvolvimento de programas de controle do tabagismo sustentáveis a nível do país.

Nosso estudo apresentou algumas limitações. O status de tabagismo foi baseado em auto-relato, e não foi confirmado por testes bioquímicos. O diagnóstico da ILTB foi realizado pelo teste Quantiferon-TB Gold-IN-Tube, que apesar de ter sensibilidade e especificidade elevadas, ainda não se configura como “padrão-ouro”. Este é o primeiro estudo multicêntrico que aborda o hábito de tabagismo e a ILTB em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil.

**Conclusão**

A ILTB entre profissionais de saúde está associada ao hábito do tabagismo e à categoria profissional de Enfermagem. A implantação de medidas políticas que controle o hábito do tabagismo em qualquer lugar, especialmente em ambientes de risco para contrair ILTB, é primordial, considerando o impacto do tabagismo sobre o risco de infecção.

Recomenda-se a prática de procedimentos de cessação do hábito de tabagismo através da estratégia PAL (Abordagem Prática à Saúde Pulmonar) e imprescindíveis discussões na atenção básica de saúde, destacando a necessidade de se implementar medidas de biossegurança em tuberculose, assim como validar as medidas adotadas e o seu custo-efetividade na avaliação do risco de ILTB em profissionais de saúde.

**Referências Bibliográficas**

1 Maloney SA, Pearson ML, Gordon MT, Del Castillo R, Boyle JF, Jarvis WR. Efficacy of control measures in preventing nosocomial transmission of multidrugresistant tuberculosis to patients and health care workers. *Ann Intern Med*. 1995; 122(2):90-95.

2 Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

3 Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R: Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. MMWR Recomm Rep 2005, 54:1–141.

4 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. J Bras de Pneumol, 35(10): 1018-1048 2009.

5 WHO. Policy on TB Infection Control in Health care facilities, Congregate Settings and households. 2009.

6 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. J Bras de Pneumol 2004;30(1):86.

7 Vendramini SHF,Villa TCS, Santos MLSG, Geraldes MSC Aspectos epidemiológicos atuais da tuberculose e o impacto da estratégia DOTS no controle da doença. Rev Latino-am Enfermagem 2007 janeiro-fevereiro; 15(1):171-73.

8 Hino P, Santos CB, Villa TCS, Muniz JN, Monroe AA. Tuberculosis pacients submitted supervised tratament. Ribeirão Preto- São Paulo- Brazil. 1998 and 1999. Rev Latinoam Enfermagem 2005 janeiro-fevereiro; 13(1):27-31.

9 Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune based diagnosis of tuberculosis. Lancet. 2000;356:1099-104.

10 Arend SM, van Meijgaarden KE, de Boer K, de Palou EC, van Soolingen D, Ottenhoff TH, et al. Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with *Mycobacterium marinum* or *M. kansasii*. J Infect Dis. 2002;186:1797-807

11 Ferrara G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P, et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferongamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:631-5.

12 Leung CC, Li T, Lam TH, Yew WW, Law WS, Tam CM, Chan WM, Chan CK, Ho KS, Chang KC. Smoking and tuberculosis among the elderly in China, Hong Kong Special Administrative Region (Hong Kong SAR). Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170:1027-1033.

13 Leung CC, Yew WW, Law WS, et al. Smoking and tuberculosis among silicotic patients. Eur Respir J 2007; 29: 745–750.

14 Lin HH, Ezzati M, Chang HY, et al. Association between tobacco smoking and active tuberculosis in Taiwan: prospective cohort study. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 475–480.

15 Lönnroth K, Raviglione M. Global Epidemiology of Tuberculosis: Prospects for Control. Semin Respir Crit Care Med 2008; 29: 481-91.

16 den Boon S, van Lill, SWP, Borgdorff MW, Verver S, Batemen ED, Lombard CJ, Enarson DA, Beyers N. The association between smoking and tuberculosis infection: a population survey in a high tuberculosis incidence area. Thorax. 2005; 60:555-557.

17 Anderson RH, Sy FS, Thompson S, et al. Cigarette smoking and tuberculin skin test conversion among incarcerated adults. Am J Prev Med 1997; 13: 175–181.

18 Sarna L, Bialous SA, Rice VH, Wewers ME. Promoting tobacco dependence treatment in nursing education. Drug Alcohol Rev. 2009 Sep; 28(5):507-16.

19 American Academy of Pediatrics, Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114: 1175- 1201 (disponível em: http://www.pediatrics.org/cgi/content/ full/114/4/S2/1175).

20 Sterling TR, Bethel J, Goldberg S, et al. The scope and impact of treatment of latent tuberculosis infection in the United States and Canada. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:927-931.

21 Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. Bibl Tuberc 1970; 26:28-106.

22 Hsu KH. Isoniazid in prevention and treatment of tuberculosis: a 20 -year study of the effectiveness in children. JAMA 1974; 229:528 -533.

23 Boletim Epidemiológico. O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde do Brasil, Vol. 44, Nº 02, pags. 1-13, 2014.

24 Franco C, Zanetta DM. Tuberculose em profissionais de saúde: medidas institucionais de prevenção e controle. Arq Cienc Saude. 2004;11(4):244-52.

25 Haley CA, Cain KP, Yu C, Garman KF, Wells CD, Laserson KF: Risk-based screening for latent tuberculosis infection. Southern Med J 2008, 101(2):142-9.

26 Koppaka VR, Harvey E, Mertz B, Johnson BA: Risk factors associated with tuberculin skin test positivity among university students and the use of such factors in the development of a targeted screening program. Clin Infect Dis 2003, 36:599-607.

27 Hassan MI, Diab AE. Detection of latent tuberculosis infection among laboratory personnel at a University Hospital inEastern Saudi Arabia using an interferon gamma release assay. Journal of Infection and Public Health (2014) 7, 289—295

28 Whitaker JA, Mirtskhulava V, Kipiani M, Harris DA, Tabagari N, et al. (2013) Prevalence and Incidence of Latent Tuberculosis Infection in Georgian Healthcare Workers. PLoS ONE 8(3): e58202. doi:10.1371/journal.pone.0058202

29 Nienhaus A, Schablon A, Tripodi D, Torres Costa J. The prevalence of latent tuberculosis infections among health-care workers — a three-country comparison. Pneumologie2011;65(12):726—9.

30 Moon HW, Kim H, Hur M, Yun YM, Lee A. Latent tuberculosis infection screening for laboratory personnel using interferon- _ release assay and tuberculin skin test in Korea: an intermediate incidence setting. J Clin Lab Anal2011;25(6):382—8.

31 Ku´s J, Demkow U, Lewandowska K, Korzeniewska-KosełaM, Rabczenko D, Siemion-Szcze´sniak I, et al. Prevalence of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in Mazovia Region using interferon gamma release assay after stimulation with specific antigens ESAT-6 and CFP-10. Pneumonol Alergol Pol 2011;79(6):407—18.

32 Schablon A, Harling M, Diel R, Nienhaus A. Risk of latent TB infection in individuals employed in the healthcare secto rin Germany: a multicentre prevalence study. BMC Infect Dis2010;10:107.

33 He GX, van denHof S, van der Werf MJ, Wang GJ, MaSW, Zhao DY, et al. Infection control and the burden of tuberculosis infection and disease in health care workers in China: a cross sectional study. BMC Infect Dis 2010;10:313.

34 Jo KW, Hong Y, Park JS, Bae IG, Eom JS, Lee SR, Cho OH, Choo EJ, Heo JY, Woo JH, Shim TS. Prevalence of Latent Tuberculosis Infection among Health Care Workers in South Korea: A Multicenter Study. Tuberc Respir Dis 2013;75:18-24.

35 Schablon A, Beckmann G, Harling M, Diel R, Nienhaus A. Prevalence of latent tuberculosis infection among health care workers in a hospital for pulmonary diseases. Journal of Occupational Medicine and Toxicology 2009, **4**:1 doi:10.1186/1745-6673-4-1

36 Rafiza S, Rampal K G, Tahir A. Prevalence and risk factors of tuberculosis infection among health care workers in Malaysia. BMC Infect Dis. 11(19), 2011.

37 Christopher DJ, Daley P, Armstrong L, James P, Gupta R, Premkumar B, Michael JS, Radha V, Zwerling A, Schiller I, Dendukuri N, Pai M: Tuberculosis infection among young nursing trainees in south India.*PLoS One* 2010, 5:e10408.

38 Keskiner R, Ergonul O, Demiroglu Z, Eren S, Baykam N, et al. (2004) Risk of tuberculous infection among healthcare workers in a tertiary-care hospital in Ankara, Turkey. Infect Control Hosp Epidemiol 25: 1067–1071.

39 Do AN, Limpakarnjarat K, Uthaivoravit W, et al. (1999) Increased risk of Mycobacterium tuberculosis infection related to the occupational exposures of health care workers in Chiang Rai, Thailand. Int J Tuberc Lung Dis 3: 377–381

40 Hosoglu S, Tanrikulu AC, Dagli C, Akalin S. Tuberculosis among health care workers in a short working period. Am J Infect Control. 2005;33(1):23-6.

41 Rezende MR, Sinkoc VM, Garcia MT, Moraes EO, Kritski AL, Papaiordanou MO. Indicadores relacionados ao retardo do diagnóstico e medidas de precauções para aerossóis entre pacientes com tuberculose pulmonar bacílifera em um hospital terciário. J Bras de Pneumol 2005; 31(3):225-30.

42 Centro de Vigilância Epidemiológica. Manual de Atualização: treinamento nas técnicas de aplicação e leitura do teste tuberculinico. São Paulo (SP): Centro de Vigilância Epidemiológica; 2001.

43 Costa PA. Avaliação da infecção tuberculosa em internos de Medicina da Universidade Federal Fluminense. [Dissertação]. Niterói (RJ): Faculdade de Medicina/ UFF; 2000

44 Hussain H, Akhtar S, Nanan D.Prevalence of and risk factors associated with Mycobacterium tuberculosis infection in prisoners, North West Frontier Province, Pakistan. Int J Epidemiol.2003; 32:794-799.

45 Plant AJ, Watkins RE, Gushulak B, O'Rourke T, Jones W, Streeton J, Sang D. Predictors of tuberculin reactivity among prospective Vietnamese migrants: the effect of smoking. Epidemiol Infect. 2002; 128:37-45.

46 Singh M, Mynak ML, Kumar L, Mathew JL, Jindal SK. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child. 2005; 90:624-8.

47 Chang KC, Leung CC, Tam CM. Tuberculosis risk factors in a silicotic cohort in China, Hong Kong Special Administrative Region (Hong Kong SAR). Int J Tuberc Lung Dis. 2001; 5:177-184.

48 Tekkel M, Rahu M, Loit H-M, Baburin A. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Estonia. Int J Tuberc Lung Dis. 2002; 6:887-894.

49 Lienhardt C, Fielding K, Sillah JS, Bah B, Gustafson P, Warndorff D, Palayew M, Lisse I, Donkor S, Diallo S, Manneh K, Adegbola R, Aaby P, Bah-Sow O, Bennett S, McAdam K. Investigation of the risk factors for tuberculosis: a case-control study in three countries in West Africa. Int J Epidemiol. 2005; 34(4):914-923.

50 Tocque K, Bellis MA, Beeching JN, Syed Q, Remmington T, Davies PDO. A case-control study of lifestyle risk factors associated with tuberculosis in Liverpool, North-West England. Eur Respir J. 2001; 18:959-964.

51 Toledo Jr AC, Greco DB, Antunes CM. Risk factors for tuberculosis among human immunodeficiency virus-infected persons. A case-control study in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil (1985-1996). Mem Inst Oswaldo Cruz. 2000; 95:437-443.

52 Yu G, Hsieh C, Peng J. Risk factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis among sanitary workers in Shanghai. Tubercle. 1988; 69:105-112.

53 Shah SA, Mujeeb SA, Mirza A, Nabi KG, Siddiqui Q. Prevalence of pulmonary tuberculosis in Karachi juvenile jail, Pakistan. Eastern Med Health J. 2003; 9 :667-674

54 Xie HJ, Enarson DA, Chao CW, Allen EA, Grzybowski S. Deaths in tuberculosis patients in British Columbia, 1980-1984. Tubercle and Lung Disease. 1992; 73: 77-82.

55 Alcaide J, Altet MN, Plans P, Parron I, Foguera L, Salto E, Dominguez A, Pardell H, Salleras L. Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study. Tuber Lung Dis. 1996; 77:112-116.

56 Altet MN, Alcaide J, Plans P, Taberner JL, Salto E, Folguera LI, Salleras L. Passive smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children immediately following infection. A case-control study. Tuber Lung Dis. 1996; 77:537-544.

57 Ariyothai N, Podhipak A, Akarasewi P, Tornee S, Smithtikarn S, and Thongprathum P. Cigarette smoking and its relation to pulmonary tuberculosis in adults. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2004; 35(1): 219-27.

58 Crampin AC, Glynn JR, Floyd S, Malema SS, Mwinuka VK, Ngwira MM, Mwaungulu FD, Warndorff DK, Fine PEM. Tuberculosis and gender: exploring the patterns in a case control study in Malawi. Int J Tuberc Lung Dis. 2004; 8:194-203.

59 Kolappan C, Gopi PG. Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. Thorax. 2002; 57:964-966.

60 Thomas A, Gopi PG, Santha T, Chandrasekaran V, Subramani R, Selvkumar N, Eusuff SI, Sadacharam K, Narayanan PR. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. Inter J Tuberc Lung Dis. 2005; 9:556-61.

61 Doll R. Risk from tobacco and potentials for health gain. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3(2):90-99. Additional information from: Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. BMJ 1954, reprinted in BMJ 2002; 328:1529-1533; Doll R, Hill AB. Lung câncer and other causes of death in relation to smoking. A second report on the mortality of British doctors. BMJ. 1956; 2(5001):1071-1081

62 Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka TS, Jha R. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43,000 adult male deaths and 35,000 controls. Lancet. 2003; 362(9383):507-515.

63 Lam TH, Ho SY Hedley AJ, Mak KH, Peto R. Mortality and smoking in China, Hong Kong Special Administrative Region (Hong Kong SAR): case control study of all adult deaths in 1998. BMJ. 2001; 323:361.

64 Liu B-Q, Peto R, Chen Z-M, Boreham J, Wu Y-P, Li J-Y, Campbell TC, Chen J-S. Emerging tobacco hazards in China: 1. Retrospective proportional mortality study of one million deaths. BMJ. 1998; 317:1411-22.

65 Sitas F, Urban M, Bradshaw D, Kielkowski D, Bah S. Peto R. Tobacco attributable deaths in South Africa. Tobacco Control. 2004; 13:396-399.

66 WHO / The Union monograph on TB and tobacco control: joining efforts to control two related global epidemics.2007

67 Watkins RE, Plant AJ. Does smoking explain sex differences in the global tuberculosis epidemic? Epidemiol Infect. 2006; 134(2):333-339

68 Leung CC, Lam TH, Ho KS, et al. Passive smoking and tuberculosis. Arch Intern Med 2010; 170: 287–292.

69 Leung CC, Yew WW, Chan CK, Chang KC, Law WS, Lee SN, Tai LB, Leung ECC, Au RKF, Huang SS and Tam CM. Smoking adversely affects treatment response, outcome and relapse in tuberculosis. ERJ Express. Published on October 30, 2014 as doi: 10.1183/09031936.00114214

**Tabela 1.** Infecção Latente Tuberculosa (ILTB) em profissionais de saúde da atenção básica, em cidades de cinco regiões brasileiras.

| | **Quantiferon-TB Gold-in-Tube (QTF-GIT)** | | **Valor-*p**** |
|---|---|---|---|
| | **ILTB - n (%)** | **ILTB + n (%)** | |
| **REGIÃO SUDESTE** | | | **0,002** |
| **Vitória** | 169 (81,25) | 39 (18,75) | |
| **REGIÃO CENTRO-OESTE** | | | |
| **Cuiabá** | 113 (73,86) | 40 (26,14) | |
| **REGIÃO NORTE** | | | |
| **Manaus** | 91 (69,47) | 40 (30,53) | |
| **REGIÃO NORDESTE** | | | |
| **Salvador** | 80 (61,54) | 50 (38,46) | |
| **REGIÃO SUL** | | | |
| **Porto Alegre** | 59 (68,60) | 27 (31,40) | |

**Tabela 2.** Variáveis analisadas na dimensão de características individuais.

| | QTF-GIT | | Valor-*p* |
|---|---|---|---|
| | **ILTB - n (%)** | **ILTB + n (%)** | |
| **Sexo** | | | **0,048** |
| Feminino | 465 (73,46) | 168 (26,54) | |
| Masculino | 47 (62,67) | 28 (37,33) | |
| **Idade** | | | **0,001** |
| **< 41 anos** | 270 (77,81) | 77 (22,19) | |
| **≥ 41 anos** | 242 (67,04) | 119 (32,96) | |
| **Contato próximo com familiar comTB** | | | **0,014** |
| Não | 430 (74,27) | 149 (25,73) | |
| Sim | 82 (63,57) | 47 (36,43) | |
| **Presença de cicatriz vacinal BGG** | | | **< 0,001** |
| Não | 49 (55,68) | 39 (44,32) | |
| Sim | 463 (74,68) | 157 (25,32) | |
| **Comorbidades** | | | **0,042** |
| Não | 398 (74,25) | 138 (25,75) | |
| Sim | 114 (66,28) | 58 (33,72) | |
| **Status Tabagismo** | | | **0,012** |
| Não-Fumante | 471 (73,71) | 168 (26,29) | |
| Fumante | 41 (59,42) | 28 (40,58) | |
| **Etilista** | | | **0,160** |
| Não | 299 (74,38) | 103 (25,62) | |
| Sim | 213 (69,61) | 93 (30,39) | |

Legenda: TB – tuberculose; BCG - Bacillo Camette Guerin; QTF-GIT – Quantiferon TB Gold-In-Tube; ILTB – infecção latente tuberculosa.

***Variáveis analisadas na dimensão de características individuais (demográficas, epidemiológicas e clínicas) em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil.**

**Características Individuais (demográficas, epidemiológicas e clínicas)**

Sexo (feminino ou masculino); idade (<41 anos ou ≥41 anos); contato próximo com familiar com TB (não ou sim); presença de cicatriz vacinal BCG (não ou sim); comorbidades (não ou sim); status tabagismo (não-fumante ou fumante); etilista (não ou sim).

**Tabela 3.** Variáveis analisadas na dimensão de características ocupacionais.

| | QTF-GIT | | Valor-*p* |
|---|---|---|---|
| | **ILTB - n (%)** | **ILTB + n (%)** | |
| **Profissional de Enfermagem** | | | **0,026** |
| Não | 283 (75,87) | 90 (24,13) | |
| Sim | 229 (68,36) | 106 (31,64) | |
| **Trabalha em Unidade de Saúde com PCT** | | | **0,050** |
| Não | 189 (76,83) | 57 (23,17) | |
| Sim | 323 (69,91) | 139 (30,09) | |
| **Tempo≥10 anos que trabalha na atenção básica** | | | **0,114** |
| Não | 318 (74,47) | 109 (25,53) | |
| Sim | 194 (69,04) | 87 (30,96) | |
| **Utiliza sempre a máscara N-95** | | | **0,146** |
| Não | 476 (71,69) | 188 (28,31) | |
| Sim | 36 (81,82) | 8 (18,18) | |

Legenda: PCT – programa de controle da tuberculose; QTF-GIT – Quantiferon TB Gold-In-Tube; ILTB – infecção latente tuberculosa.

***Variáveis analisadas na dimensão de características ocupacionais (ocupacionais e de biossegurança) em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil.**

**Características ocupacionais (ocupacionais e de biossegurança)**

Profissional de Enfermagem (não ou sim); trabalha em Unidade de Saúde com PCT (não ou sim); tempo≥10 anos que trabalha na atenção básica (não ou sim); utiliza sempre a máscara N-95 (não ou sim).

**Tabela 4.** Análise de regressão logística da dimensão de características individuais (variáveis do Nível 1) e presença de ILTB, em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil, com as respectivas *OddsRatio* brutas (OR), Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%) e Valor-*p*

| | | **QTF-GIT** | | **Valor-*p*** | | **Valor-*p*** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Sujeitos n** | **ILTB+ (%)** | **OR (95% IC)** | | **OR (95% IC) Ajustado** | |
| **Sexo** | | | | **0,027** | | **0,028** |
| Feminino | 633 | 26,54 | - | | - | |
| Masculino | 75 | 37,33 | 1,80 (1,06-3,04) | | 1,79 (1,06-3,02) | |
| **Idade** | | | | **0,014** | | **0,006** |
| **< 41 anos** | 347 | 22,19 | - | | - | |
| **≥ 41 anos** | 361 | 32,96 | 1,56 (1,09-2,24) | | 1,63 (1,15-2,32) | |
| **Contato próximo com familiar comTB** | | | | **0,037** | | **0,041** |
| Não | 579 | 25,73 | - | | - | |
| Sim | 129 | 36,43 | 1,56 (1,02-2,37) | | 1,54 (1,01-2,34) | |
| **Presença de cicatriz vacinal BGG** | | | | **0,001** | | **0,001** |
| Não | 88 | 44,32 | - | | - | |
| Sim | 620 | 25,32 | 0,44 (0,27-0,71) | | 0,45 (0,28-0,72) | |
| **Comorbidades** | | | | **0,186** | | - |
| Não | 536 | 25,75 | - | | - | |
| Sim | 172 | 33,72 | 1,30 (0,88-1,91) | | - | |
| **Status Tabagismo** | | | | **0,055** | | **0,032** |
| Não-Fumante | 639 | 26,29 | - | | - | |
| Fumante | 69 | 40,58 | 1,68 (0,98-2,86) | | 1,77 (1,05-3,00) | |
| **Etilista** | | | | **0,179** | | - |
| Não | 402 | 25,62 | - | | - | |
| Sim | 306 | 30,39 | 1,26 (0,89-1,79) | | - | |

Legenda: TB – tuberculose; BCG - Bacillo Camette Guerin; QTF-GIT – Quantiferon TB Gold-In-Tube; ILTB – infecção latente tuberculosa; OR – odds ratio; IC – intervalo de confiança; n – número de Observações.

**Tabela 5.** Análise de regressão logística da dimensão de características ocupacionais (variáveis do Nível 2) e presença de ILTB, em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil, com as respectivas *Odds Ratio* brutas (OR), Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%) e Valor-*p*

| | | **QTF-GIT** | | **Valor-*p*** | | **Valor-*p*** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Sujeitos n** | **ILTB+ (%)** | **OR (95% IC)** | | **OR (95% IC) Ajustado** | |
| **Profissional de Enfermagem** | | | | **0,018** | | **0,026** |
| Não | 373 | 24,13 | - | | - | |
| Sim | 335 | 31,64 | 1,50 (1,07-2,11) | | 1,45 (1,04-2,02) | |
| **Trabalha em Unidade de Saúde com PCT** | | | | **0,080** | | - |
| Não | 246 | 23,17 | - | | - | |
| Sim | 462 | 30,09 | 1,38 (0,96-1,98) | | - | |
| **Tempo≥10 anos que trabalha na atenção básica** | | | | **0,312** | | - |
| Não | 427 | 25,53 | - | | - | |
| Sim | 281 | 30,96 | 1,19 (0,84-1,67) | | - | |
| **Utiliza sempre a máscara N-95** | | | | **0,096** | | - |
| Não | 664 | 28,31 | - | | - | |
| Sim | 44 | 18,18 | 0,50 (0,22-1,12) | | - | |

Legenda: PCT – programa de controle da tuberculose; QTF-GIT – Quantiferon TB Gold-In-Tube; ILTB – infecção latente tuberculosa; OR – odds ratio; IC – intervalo de confiança; n – número de Observações.

**Tabela 6.** Modelo Final da análise de regressão logística multivariável hierarquizada, em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil, e respectivas *Odds Ratio* (OR) brutas e ajustadas, Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%) e valores de p

| | | **QTF-GIT** | | **Valor-*p*** | | **Valor-*p*** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Sujeitos n** | **ILTB+ (%)** | **OR (95% IC)** | | **OR (95% IC) Ajustado** | |
| **Sexo*** | | | | **0,050** | | **0,018** |
| Feminino | 633 | 26,54 | - | | - | |
| Masculino | 75 | 37,33 | 1,64 (1,00-2,71) | | 1,89 (1,11-3,20) | |
| **Idade*** | | | | **0,001** | | **0,013** |
| **< 41 anos** | 347 | 22,19 | - | | - | |
| **≥ 41 anos** | 361 | 32,96 | 1,72 (1,23-2,41) | | 1,56 (1,09-2,22) | |
| **Contato próximo com familiar comTB*** | | | | **0,015** | | **0,039** |
| Não | 579 | 25,73 | - | | - | |
| Sim | 129 | 36,43 | 1,65 (1,10-2,47) | | 1,55 (1,02-2,36) | |
| **Presença de cicatriz vacinal BCG*** | | | | **<0,001** | | **0,001** |
| Não | 88 | 44,32 | - | | - | |
| Sim | 620 | 25,32 | 0,42 (0,26-0,67) | | 0,44 (0,27-0,71) | |
| **Status Tabagismo*** | | | | **0,013** | | **0,036** |
| Não-Fumante | 639 | 26,29 | - | | - | |
| Fumante | 69 | 40,58 | 1,91 (1,14-3,19) | | 1,75 (1,03-2,98) | |
| **Profissional de Enfermagem*** | | | | **0,026** | | **0,036** |
| Não | 373 | 24,13 | - | | - | |
| Sim | 335 | 31,64 | 1,45 (1,04-2,02) | | 1,44 (1,02-2,03) | |

Legenda: TB – tuberculose; BCG - Bacillo Camette Guerin; QTF-GIT – Quantiferon TB Gold-In-Tube; ILTB – infecção latente tuberculosa; OR – odds ratio; IC – intervalo de confiança; n – número de Observações.

***O modelo final de regressão logística multivariável hierarquizado contém as variáveis sexo masculino, idade, contato próximo com familiar com TB, presença de cicatriz vacinal BCG, status Tabagismo e profissional de Enfermagem.**

**APÊNDICE C -** Itens de custo, códigos e respectivos valores em reais na Tabela de Reembolso de Procedimentos do SIGTAP.

| Itens de Custo | Código | Valor (R$) |
|---|---|---|
| Consulta médica | 03.01.01.007-2 | 10,00 |
| Radiografia de tórax | 02.04.03.015-3 | 9,50 |
| Baciloscopia (diagnóstica) | 02.02.08.004-8 | 4,20 |
| Baciloscopia (controle) | 02.02.08.006-4 | 4,20 |
| Cultura para Baar | 02.02.08.011-0 | 5,63 |
| Hemograma completo | 02.02.02.038-0 | 4,11 |
| Dosagem de Transaminase Glutamico-Oxalacética (TGO) | 02.02.01.064-3 | 2,01 |
| Dosagem de Transaminase Glutamico-Pirúvica (TGP) | 02.02.01.065-1 | 2,01 |
| Diária de Unidade de Terapia Intensiva adulta (UTI III) | 08.02.01.009-1 | 508,63 |

**APÊNDICE D -** Itens de custo, fontes e respectivos valores em reais segundo o SIH/SUS e o PNCT.

| **Itens de Custo** | **Fonte** | **Valor (R$)** |
|---|---|---|
| Internação/dia | SIH/SUS | 84,02 |
| *Medicamentos para Tratamento da ILTB* | | |
| INH (1 comp) | PNCT | 0,025 |
| *Medicamentos para Tratamento da TB* | | |
| *1ª Fase: 4x1 (2 meses)* | | |
| Rifampicina+Isoniazida+Pirazinamida+Etambutol (1 comp) | PNCT | 0,126 |
| Dosagem/dia = 600+300+1600+1100 | | |
| Dosagem/compr = 150+75+400+275 | | |
| *2ª Fase: 2x1 (4 meses)* | | |
| Rifampicina+Isoniazida (1 comp) | PNCT | 0,042 |
| Dosagem/dia = 600+300 | | |
| Dosagem / compr = 150+75 | | |

**APÊNDICE E -** Itens de Custo referentes ao Diagnóstico e ao Tratamento da ILTB.

| Ocorrência | Itens de Custo |
|---|---|
| **Diagnóstico da ILTB** | |
| Consulta médica | 2 |
| Radiografia de tórax | 1 |
| **PT** | |
| Consulta médica | 1 |
| Teste PPD | 1 |
| **QTF-GIT** | |
| Consulta médica | 1 |
| Teste QTF-GIT | 1 |
| **Tratamento parcial para a ILTB (3 meses)** | |
| Consulta médica | 3 |
| Hemograma completo | 1 |
| TGO | 1 |
| TGP | 1 |
| INH* | 270 |
| **Hepatotoxicidade induzida pelo tratamento com INH** | |
| Internação (Nºdias) | 7 |
| *Acompanhamento Pós-Alta* | |
| Consulta médica | 2 |
| Hemograma completo | 2 |
| TGO | 2 |
| TGP | 2 |
| *Morte por Hepatotoxicidade induzida pelo tratamento com INH* | |
| Diária de UTI | 2 |
| **Tratamento para a ILTB (6 meses)** | |
| Consulta médica | 7 |
| Hemograma completo | 2 |
| TGO | 2 |
| TGP | 2 |
| INH** | 540 |

INH* = 300mg/dia = 3 comp/dia= 270 comp/3 meses.

INH**= 300mg/dia = 3 comp/dia= 540 comp/6 meses.

**APÊNDICE F -** Itens de Custo referentes ao Tratamento da TB.

| **Ocorrência** | **Itens de Custo** |
|---|---|
| **Tratamento para a TB (6 meses)** | |
| Consulta médica | 7 |
| Radiografia de tórax | 1 |
| Baciloscopia | 6 |
| Cultura | 1 |
| Hemograma completo | 2 |
| TGO | 2 |
| TGP | 2 |
| *1ª Fase: 4x1 (2 meses)**** | |
| Rifampicina+Isoniazida+Pirazinamida+Etambutol | 240 |
| Dosagem/dia = 600+300+1600+1100 | |
| Dosagem/compr = 150+75+400+275 | |
| *2ª Fase: 2x1 (4 meses)***** | |
| Rifampicina+Isoniazida | 480 |
| Dosagem/dia = 600+300 | |
| Dosagem / compr = 150+75 | |

*1ª Fase: 4x1 (2 meses)***= 4comp/dia= 240 comp/2 meses*

*2ª Fase: 2x1 (4 meses)*****4comp/dia= 480 comp/4 meses*

## ANEXO A – Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 03 de março de 2010.

Da: Profa. Drª. Liliana Cruz Spano
Coordenadora Adjunta do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde

Para: Profª. Ethel Leonor Noia Maciel
Pesquisadora Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: **"Infecção e adoecimento por Tuberculose entre profissionais de saúde da atenção básica."**.

Senhora Pesquisadora,

Informamos a Vossa Senhoria, que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa **nº. 007/10** intitulado: **"Infecção e adoecimento por Tuberculose entre profissionais de saúde da atenção básica"** e o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido,** cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, **APROVOU** o referido projeto, em Reunião Ordinária realizada em 24 de fevereiro de 2010.

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra "c".

Atenciosamente,

p/ Profª Drª Ethel Leonor Noia Maciel
COORDENADORA
Comitê de Ético em Pesquisa
Centro de Ciências da Saúde/UFES

Comitê de Etica em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde
Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe – Vitória – ES – CEP 29.040-091.
Telefax: (27) 3335 7504

## ANEXO B – Aprovação do Ministério da Saúde

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA
COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA DE CONTROLE DA TUBERCULOSE
SCS – quadra 4, bloco A. Ed. Principal- 1° andar, CEP 70.304-000
(061)32138231/8234

Ofício nº 146 CGPNCT/DEVEP/SVS/MS

Brasília, 13 de outubro de 2010

Aos Coordenadores Estaduais e Municipais dos Programas de Controle da Tuberculose

Senhores Coordenadores,

1. Recentemente a Organização Mundial de Saúde publicou um importante documento sobre o controle da infecção tuberculosa em estabelecimentos de saúde e recomendou que até 2013 todos os países instituíssem um plano nacional de controle de infecção. Este plano deve usar como subsídio informações obtidas a partir de um inquérito nacional sobre infecção e adoecimento por tuberculose entre profissionais de saúde. Para tanto estamos realizando uma pesquisa, que pretende contribuir para o alcance desta meta, intitulada **INFECÇÃO E ADOECIMENTO POR TUBERCULOSE ENTRE PROFISSIONAIS DE SAUDE DA ATENÇÃO BÁSICA (PROJETO INATA)**.

2. Esta pesquisa é fruto da colaboração entre a Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), a Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose (Rede-TB) e da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

3. Trata-se de um inquérito nacional que terá como objetivo principal avaliar o risco de infecção e adoecimento por *M. tuberculosis* e HIV entre profissionais de saúde atuantes na rede básica de saúde em 12 capitais (selecionadas) representando as cinco regiões do país: Vitória, Rio de Janeiro, São Paulo, Belo Horizonte, Salvador, Fortaleza, João Pessoa, Porto Alegre, Florianópolis, Campo Grande, Belém e Manaus.

4. Desse modo gostaríamos de contar com a colaboração e apoio de todos vocês, oportunamente a equipe responsável pelo desenvolvimento da pesquisa, sob a coordenação da Profª Drª Ethel Leonor Noia Maciel, fará contato com as respectivas coordenações para maiores esclarecimentos.

Atenciosamente,

Draurio Barreira
Coordenador Geral
Programa Nacional de Controle da Tuberculose

# ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Prezado (a) senhor (a),

Gostaria de convidá-lo (a) para participar de uma pesquisa sobre "**INFECÇÃO E ADOECIMENTO POR TUBERCULOSE ENTRE PROFISSIONAIS DE SAÚDE DA ATENÇÃO BÁSICA**". Esta pesquisa está sendo realizada por uma equipe de pesquisadores da Universidade Federal do Espírito Santo. Ela tem como objetivo Avaliar o risco de infecção e adoecimento por *Mycobacterium tuberculosis* entre profissionais de saúde atuantes na rede básica de saúde dos Municípios prioritário para controle de tuberculose.

Se você decidir fazer parte do estudo, este envolverá avaliações sobre sua saúde no passado e sobre como você está se sentindo agora. Se você estiver doente, será encaminhado ao programa de TB do seu município para receber cuidados. Para você participar, será preciso:

- Assinar este Termo de Consentimento;
- Responder a um questionário sobre seus dados de saúde e ocupacionais pregressos e atuais;
- Realizar radiografia de tórax e testes de infecção por TB conhecido como teste cutâneo de tuberculina (TST);
- Avaliar se você tem cicatriz de vacina BCG;
- Realizar teste rápido para HIV;
- Coletar duas colheres de sopa ou 30 ml de sangue. Isso será realizado se o seu teste TST for negativo para confirmar se você está infectado com o MTB e estudar a resposta do seu corpo ao MTB.

O único procedimento do estudo que pode causar dano físico é a coleta de sangue. Os riscos de ter o seu sangue colhido são dor, hematoma, sangramento e infecção no local da coleta, e às vezes desmaio.

Você tem a garantia de receber todos os esclarecimentos sobre as perguntas do questionário antes e durante a entrevista, podendo afastar-me em qualquer momento se assim o desejar, bem como está me assegurado o segredo das informações reveladas;

A segurança de que não será identificado, assim como está assegurado que a pesquisa não trará prejuízo a você e a outras pessoas;

A segurança de que não terá nenhuma despesa financeira durante o desenvolvimento da pesquisa;

A garantia de que todas as informações fornecidas serão utilizadas apenas na construção da pesquisa e ficarão sob a guarda dos pesquisadores, podendo ser requisitada por você a qualquer momento.

Uma cópia desta declaração deve ficar com o (a) Sr. (a).

Eu, _____, tendo recebido as informações acima e ciente de meus direitos abaixo relacionados, concordo em participar.

Vitória, ___, de_____ de 20___

_____

Assinatura do entrevistado

Telefone: _____

Certos de estar contribuindo com o conhecimento em Tuberculose para a melhoria da saúde da população contamos com a sua preciosa colaboração.

## ANEXO D – Instrumento para coleta de dados

36563

**PROJETO INATA - INFECÇÃO E ADOECIMENTO POR TUBERCULOSE ENTRE PROFISSIONAIS DE SAÚDE DA ATENÇÃO BÁSICA**

**Triagem de Agentes Comunitários de Saúde**

Este formulário deve ser preenchido para **AGENTES COMUNITÁRIOS DE SAÚDE**. O objetivo deste questionário é descrever as características pessoais de cada profissional e o nível de exposição ao *Mycobacterium tuberculosis*

**1. Identificação:** ☐☐☐ - ☐☐☐☐ (iniciais / número do estudo)

**2. Data da avaliação:** ☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐ (DD / MM / AAAA)

**3. Município:** ☐

**4. Estado:** ☐☐

**5. Tipo de Unidade que o profissional trabalha:**

- ☐ Unidade de saúde da família
- ☐ Unidade Básica com PACS
- ☐ Outro. Especificar: ☐

**6. Nesta Unidade há Programa de Controle de Tuberculose implantado?**

☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

**DADOS DEMOGRÁFICOS**

**7. Sexo:** ☐ Masculino ☐ Feminino

**8. Data de nascimento:** ☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐ (DD / MM / AAAA)

**DADOS OCUPACIONAIS**

**9. Formação profissional:**

- ☐ Nível fundamental
- ☐ Nível médio
- ☐ Nível técnico
- ☐ Nível universitário

**10. Tempo que trabalha na função na rede básica do município:** ☐☐ ☐ anos ☐ meses

**11. Você já conviveu com alguma pessoa com TB?**

- ☐ Sim. Quem? ☐
- ☐ Não
- ☐ Não sabe

**12. Você já trabalhou em ambiente com alto risco de exposição para tuberculose?**

- ☐ Sim. Onde? ☐
- ☐ Não
- ☐ Não sabe

**13. Com que periodicidade você realiza visitas domiciliares?**

- ☐ Diariamente
- ☐ 3 vezes por semana
- ☐ 2 vezes por semana
- ☐ 1 vez por semana
- ☐ Outro. Especificar: ☐

**14. Qual a média de tempo que você permanece em cada domicílio?** ☐☐☐ minutos

**15. Você realiza visitas em casa de repouso ou sistema prisional?**

- ☐ Sim. Por quanto tempo? ☐☐ ☐ anos ☐ meses
- ☐ Não

**16. Com que frequência você suspeita que um usuário que apresenta tosse pode ser doente de TB?**

- ☐ Nunca
- ☐ Quase nunca
- ☐ As vezes
- ☐ Quase sempre
- ☐ Sempre

**17. Qual o número de doentes de TB que você já acompanhou?**

**17a. Desde que iniciou seu trabalho como ACS?** ☐☐

**17b. Nos últimos 3 anos?** ☐☐

36563

iniciais - número do estudo

**18. Você já supervisionou um tratamento para tb?**

☐ Sim ☐ Não

**18a. Em quantos pacientes?** ☐☐

**18b. Com qual periodicidade foram as supervisões?**

☐ Diariamente
☐ 3 vezes por semana
☐ 2 vezes por semana
☐ 1 vez por semana

**19. Com que frequência há equipamento de proteção individual disponível na Unidade de Saúde?**

☐ Nunca (vá para a questão 20)
☐ Quase nunca
☐ As vezes
☐ Quase sempre
☐ Sempre

**19a. O Equipamento de Proteção individual é de fácil acesso?**

☐ Sim ☐ Não

**20. Quando você está com um paciente sintomático respiratório, com que frequência você usa equipamento de proteção individual?**

☐ Nunca
☐ Quase nunca
☐ As vezes
☐ Quase sempre
☐ Sempre

**21. Durante o atendimento de sintomático respiratório, em que momento você utiliza proteção respiratória?**

☐ Antes de entrar no domicílio
☐ Ao entrar no domicílio
☐ Durante a visita
☐ Ao encontrar o doente de TB
☐ Não utuliza
☐ Outro. Especificar: ☐

**22. Você já recebeu algum treinamento ou capacitação sobre TB?**

☐ No último ano
☐ 1 a 2 anos
☐ 3 a 4 anos
☐ 5 anos ou mais
☐ Não fez (vá para a pergunta 23)

**22a. Como você avalia a contribuição do(s) treinamento(s) para a sua prática clínica?**

☐ Muito boa
☐ Boa
☐ Regular
☐ Ruim
☐ Muito ruim

**23. Com que frequência você busca informações sobre TB?**

☐ Nunca
☐ Quase nunca
☐ As vezes
☐ Quase sempre
☐ Sempre

**AVALIAÇÃO DO AMBIENTE**

**24. A recepção da Unidade possui ventilação adequada?(fluxo de ar)**

☐ Sim ☐ Não

**25. Número de janelas/similares que ficam abertas diariamente para ventilação do ambiente:** ☐☐

**26. Número de portas/similares que ficam abertas diariamente para ventilação do ambiente:** ☐☐

**FATORES DE RISCO**

**27. Você possui alguma comorbidade ou faz uso de alguma droga imunossupressora?**

☐ Sim ☐ Não

**27a. Se sim, qual?**

☐

36563

iniciais - número do estudo

**FATORES DE RISCO**

**34. Você alguma vez fumou?**

☐ Sim

☐ Não (vá para a questão 35)

**34a. Se sim, fuma agora?**

☐ Sim ☐ Não

**34b. Anos que fumou** ☐☐

**34c. Número médio de cigarros/dia** ☐☐

**34. Você alguma ingeriu bebida alcóolica?**

☐ Sim

☐ Não (vá para a questão 36)

**35a. Se sim, bebe agora?**

☐ Sim ☐ Não

**35b. Anos que bebeu** ☐☐

**35c. Se sim, frequência que bebe:**

☐ Raramente (,1dia/semana)

☐ Ocasionalmente (1-3 dias/semana)

☐ Frequentemente (4 a 6 dias/semana)

☐ Diariamente

☐ Recusou responder

**HISTÓRIA ANTERIOR RELACIONADA A TB**

**36. Você já realizou teste tuberculínico?**

☐ Sim. Quando? ☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐ (DD MM AAAA)

☐ Não

☐ Não sabe

**36a. Resultado do teste tuberculínico:** ☐☐ mm

**37. Você já recebeu terapia preventiva de TB?**

☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

**38. Você está em tratamento ou já tratou TB?**

☐ Sim ☐ Não

**INVESTIGAÇÃO**

**39. A cicatriz de BCG está presente?**

☐ Sim ☐ Não ☐ Incerta

**40.O resultado do Raio X é suspeito para TB?**

☐ Sim ☐ Não ☐ Incerto

**41. O teste HIV foi realizado?**

☐ Sim ☐ Não ☐ Recusa

**41a. Resultado do teste HIV:**

☐ Negativo

☐ Positivo

☐ Indeterminado

**42A coleta de sangue foi realizada?**

☐ Sim ☐ Não ☐ Recusa

**43. Comentários:**

**PARA USO DO COLETOR DE DADOS**

**Iniciais** ☐☐☐

**Data da coleta:** ☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐ (DD MM AAAA)

**Assinatura:**

**PARA USO DO DIGITADOR**

**Iniciais** ☐☐☐

**Data do registro:** ☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐ (DD MM AAAA)

Draft

PROJETO INATA - INFEÇÃO E ADOECIMENTO POR TUBERCULOSE ENTRI
PROFISSIONAIS DE SAUDE DA ATENÇÃO BÁSICA

# TRIAGEM

Este formulário deve ser preenchido para médicos, enfermeiros e auxiliares/técnicos de enfermagem. O objectivo deste questionário é descrever as características pessoais de cada profissional e o nível de exposição ao *Mycobacterium tuberculosis*.

**1. Identificação:**

☐☐☐ - ☐☐☐☐
iniciais — número do estudo

**2. Data da avaliação:**

☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐
Dia — Mês — Ano

**3. Município:**

☐

**4. Estado:** ☐☐

**5. Tipo de Unidade que o profissional trabalha:**

- ☐ Unidade de Saúde da Família
- ☐ Unidade Básica de Saúde
- ☐ Unidade Básica com PACS
- ☐ Pronto Atendimento
- ☐ Outro. Especificar

☐

**6. Nesta Unidade há Programa de Controle de Tuberculose implantado?**

☐ Sim ☐ Não

**7. Você atualmente trabalha no Programa de controle de tuberculose?**

☐ Sim ☐ Não

**8. Nome da Unidade de Saúde que o Profissional trabalha:**

☐

**DADOS DEMOGRÁFICOS**

**9. Sexo:** ☐ Masculino ☐ Feminino

**10. Data de Nascimento:**

☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐
DD — MM — AAAA

**DADOS OCUPACIONAIS**

**11. Tempo de formação:** ☐☐ anos

**12. Formação profissional:**

- ☐ Médico
- ☐ Enfermeiro
- ☐ Auxiliar/Técnico

**13. Possui alguma especialidade?**

☐

**14. Função/cargo que exerce na Unidade de Saúde neste momento:**

☐

**15. Número de anos que trabalha na função na rede básica do município:** ☐☐

**16. Quais vínculos você já teve/tem no serviço PÚBLICO? Por quanto tempo (anos)?**

| | Início | Término |
|---|---|---|
| ☐ Pronto atendimento | ☐☐☐☐ | ☐☐☐☐ |
| ☐ Ambulatório | ☐☐☐☐ | ☐☐☐☐ |
| ☐ Clínica especialidades | ☐☐☐☐ | ☐☐☐☐ |
| ☐ Hospital | ☐☐☐☐ | ☐☐☐☐ |
| ☐ Outro (especificar) | ☐☐☐☐ | ☐☐☐☐ |

☐

**17. Quais vínculos você já teve/tem no serviço PRIVADO? Por quanto tempo (anos)?**

| | Início | Término |
|---|---|---|
| ☐ Pronto atendimento | ☐☐☐☐ | ☐☐☐☐ |
| ☐ Ambulatório | ☐☐☐☐ | ☐☐☐☐ |
| ☐ Clínica especialidades | ☐☐☐☐ | ☐☐☐☐ |
| ☐ Hospital | ☐☐☐☐ | ☐☐☐☐ |
| ☐ Outro (especificar) | ☐☐☐☐ | ☐☐☐☐ |

☐

**18. Qual é sua principal atividade na Unidade de saúde? (marque quantas aplicar):**

- ☐ Consulta clínica
- ☐ Visita domiciliar
- ☐ Serviço administrativo
- ☐ Acolhimento
- ☐ Laboratório
- ☐ Outro. Especificar. ☐

Draft

iniciais - número do estudo

19. Você já conviveu com alguma(s) pessoas(s) conhecida por ter TB?

- ☐ Sim. Quem?
- ☐ Não
- ☐ Não sabe

20. Você já trabalhou em ambiente com alto risco de exposição ao *M. tuberculosis*?

- ☐ Sim. Onde?
- ☐ Não
- ☐ Não sabe

21. Você já trabalhou em casa de repouso/asilo ou sistema prisional?

- ☐ Sim. Por quanto tempo? ☐☐ anos
- ☐ Não

22. Você atende ou já atendeu paciente com TB?

☐ Sim ☐ Não

23. Com que frequência há Equipamento de Proteção Individual disponivel na Unidade de saúde?

- ☐ Nunca (vá para a questão 25)
- ☐ Quase nunca
- ☐ Às vezes
- ☐ Quase sempre
- ☐ Sempre

24. O Equipamento de Proteção Individual diponível é de fácil acesso?

☐ Sim ☐ Não

25. Quando você está com um paciente sintomático respiratório, com que frequência você usa Equipamento de Proteção Individual?

- ☐ Nunca
- ☐ Quase nunca
- ☐ Às vezes
- ☐ Quase sempre
- ☐ Sempre

26. Durante o atendimento de sintomático respiratório, em que momento você utiliza proteção respiratória?

- ☐ Antes de iniciar o atendimento
- ☐ Durante o atendimento
- ☐ Durante o exame físico
- ☐ Não utiliza
- ☐ Outro. Especificar:

27. Você já recebeu algum treinamento ou capacitação sobre TB?

- ☐ No último ano
- ☐ 1 a 2 anos
- ☐ 3 a 4 anos
- ☐ 5 anos ou mais
- ☐ Não fez

27a. Como você avalia a contribuição do(s) treinamento(s) para a sua prática clínica?

- ☐ Muito boa
- ☐ Boa
- ☐ Regular
- ☐ Ruim
- ☐ Muito ruim

28. Com que frequência você busca informações sobre TB?

- ☐ Nunca
- ☐ Quase nunca
- ☐ Às vezes
- ☐ Quase sempre
- ☐ Sempre

AVALIAÇÃO DO AMBIENTE:

29. A área de atendimento clínico que você utiliza da Unidade possui ventilação adequada (fluxo de ar)?

☐ Sim ☐ Não

30. A recepção da Unidade possui ventilação adequada (fluxo de ar)?

☐ Sim ☐ Não

31. Número de janelas/similares que ficam abertas diariamente para ventilação do ambiente: ☐☐

32. Número de portas/similares que ficam abertas diariamente para ventilação do ambiente: ☐☐

FATORES DE RISCO

33. Você possui alguma comorbidade ou faz uso de droga imunossupressora?

☐ Sim ☐ Não

33a. Se sim, Qual?

Draft

Iniciais - número do estudo

**FATOR DE RISCO**

**34. Alguma vez fumou?**

☐ Sim
☐ Não (Vá para a questão 35)

**34a. Se Sim: Fuma agora?** ☐ Sim ☐ Não

**34b. Anos que fumou?** ☐☐

**34c. Número médio de cigarros/dia?** ☐☐

**35. Atualmente toma bebidas alcoólicas?**

☐ Sim
☐ Não (Vá para a questão 36)

**35a. Se Sim: Freqüência em que bebe?**

☐ Raramente (<1 dia/semana)
☐ Ocasionalmente (1-3dias/semana)
☐ Freqüentemente (4 a 6 dias/semana)
☐ Diariamente
☐ Recusou-se a responder

**35b. Onde você bebe geralmente? (Marque todas que se aplicarem).**

☐ Bar
☐ Casa
☐ Todas acima
☐ Recusou-se a responder
☐ Outra _____ (Especificar)

**HISTÓRIA ANTERIOR RELACIONADA A TB:**

**36. Você já foi diagnosticado com DOENÇA TB no passado?:**

☐ Sim
☐ Não (Vá para a questão 37)
☐ Não sabe (Vá para a questão 37)

**36a. Você está em tratamento ou já foi tratado de TB?**

☐ Sim
☐ Não (Vá para a questão 37)

**36b. Quando você começou a terapia de TB?**

☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐
DD MM AAAA

**37. Você já foi diagnosticado com INFECÇÃO TB no passado?**

☐ Sim
☐ Não (Vá para a questão 38)
☐ Não sabe (Vá para a questão 38)

**37a. Você possui algum registro diagnóstico de INFECÇÃO TB?**

☐ Sim
☐ Não (Vá para a questão 38)
☐ Não sabe (Vá para a questão 38)

**37b. Quando você foi diagnosticado com INFECÇÃO TB?**

☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐
DD MM AAAA

**37c. Você recebeu terapia preventiva de TB?** ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

**38. Você já realizou teste PPD?**

☐ Sim. Quando? ☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐
DD MM AAAA
☐ Não
☐ Não sabe

**38a. Resultado do teste PPD:** ☐☐ mm

**38b. Se o 1° PPD <5mm, resultado do 2° teste PDD:** ☐☐ mm

☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐
DD MM AAAA

**INVESTIGAÇÃO**

**39. A cicatriz de BCG está presente?**

☐ Sim ☐ Não ☐ Incerta

**40. O resultado do Raio X é suspeito para TB?**

☐ Sim ☐ Não ☐ Incerta

**41. O teste HIV foi realizado?**

☐ Sim ☐ Não ☐ Recusa

**41a. Resultado do teste HIV:**

☐ Negativo
☐ Positivo
☐ Indeterminado

**42. A coleta de sangue foi realizada?**

☐ Sim ☐ Não ☐ Recusa

**PARA USO DO DIGITADOR** **Iniciais** ☐☐☐ **Data de Registro dos Dados** ☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐
DD MM AAAA