



NOTA TÉCNICA Nº 004/2023 DCIST/CVIE/DAV/SESA Curitiba 17 de fevereiro de 2023.

Assunto: Teste IGRA para diagnóstico da Infecção Latente da Tuberculose (ILTB)

Introdução

A Secretaria de Estado da Saúde do Paraná vem por meio desta Nota técnica informar às instituições sobre a chegada do teste IGRA na rede de laboratórios.

A tuberculose (TB) permanece sendo um problema de saúde pública. No ano de 2021, o Brasil registrou mais de 69 mil casos novos de tuberculose e em 2020 ocorreram 4.543 óbitos por TB. Considerando a singularidade que a epidemia da covid-19 impactou diante de outros agravos, o Paraná apresentou incidência de 20,4 casos a cada 100 mil habitantes e o coeficiente de mortalidade de 1,6 óbitos a cada 100 mil habitantes no ano de 2022. A meta é reduzir o coeficiente de mortalidade e a incidência de casos novos de TB no estado, em 95 % e menos de 10 casos a cada 100 mil habitantes, respectivamente.

Em relação aos casos de Infecção Latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB), no ano de 2022, houve 1.648 pacientes em tratamento, sendo a 2ª Regional de Saúde Metropolitana com 32,3%, seguido da 10ª Regional de Saúde de Cascavel com 10,1%.

Figura 1 – Casos novos de infecção latente registrados no Paraná, segundo Regional de Saúde, 2022.

RS	Em tratamento	Tratamento completo	Abandono
1A RS PARANAGUA	148	86	1
2A RS METROPOLITANA	533	179	35
3A RS PONTA GROSSA	95	22	1
4A RS IRATI	37	22	1
5A RS GUARAPUAVA	69	49	2
6A RS UNIAO DA VITORIA	8	5	0
7A RS PATO BRANCO	49	18	2
8A RS FRANCISCO BELTRAO	18	2	0
9A RS FOZ DO IGUACU	58	29	2
10A RS CASCAVEL	167	25	2
11A RS CAMPO MOURAO	43	17	0
12A RS UMUARAMA	16	3	0
14A RS PARANAVAI	21	1	2
15A RS MARINGA	121	55	6
16A RS APUCARANA	38	15	3
17A RS LONDRINA	96	29	2
18A RS CORNELIO PROCOPIO	44	22	0
19A RS JACAREZINHO	40	27	3
20A RS TOLEDO	39	14	5
21A RS TELEMACO BORBA	3	3	0
22A RS IVAIPORA	5	3	1
Total	1648	626	68

Fonte: SiteTB/IL-TB, em 14/02/2023.

Estima-se que 10% das pessoas que foram infectadas pelo *M. tuberculosis* adoeçam. Importante ressaltar que, 5% destes indivíduos poderão apresentar sinais e sintomas ainda nos próximos dois anos após o contato com o bacilo. E os 5% restantes,

DIRETORIA DE ATENÇÃO E VIGILÂNCIA EM SAÚDE

Rua Piquiri, nº 170 – Rebouças – CEP: 80.230-140 – Curitiba – Paraná – Brasil – Fone: (41) 3330-4513 www.saude.pr.gov.br – sas.sesa@sesa.pr.gov.br





poderão desenvolver ao longo da vida, caso não realizem o tratamento preventivo para ILTB.

Teste IGRA

Os testes IGRA (Interferon-Gamma Release Assays – IGRA) são testes que quantificam por meio de um ensaio imunoenzimático (ELISA), os níveis de interferon-gama liberado pelas células T de memória após estimulação de sangue total com os antígenos específicos do Complexo MTB.

Os testes IGRA não substituem a PT (prova tuberculínica). Importante ressaltar que os Testes IGRA apresentam algumas vantagens em relação à PT: não há influência no resultado devido à vacinação prévia por BCG; não é influenciado por infecção prévia por micobactérias não tuberculosas (MNT); por ser um teste realizado com amostra biológica, reduz o risco de efeitos adversos.

Para oferta o laboratório precisa dispor de <u>equipamentos para realização da técnica</u> <u>de ELISA (Agitador, Leitor e Lavadora de Microplacas equipado com filtro de 450 nm e filtro de referência de 620 a 650 nm; Incubadora/Estufa a 37°C; Micropipetas calibradas) e uma <u>Centrífuga de tubos</u>, compatíveis com os insumos e reagentes necessários para sua realização, bem como <u>capacidade e capilaridade da coleta de amostra de sangue; garantia da malha logística para um transporte rápido de amostras de sangue para os laboratórios executores; processamento, leitura e liberação do resultado do teste pelo laboratório executor (Gerenciador de Ambiente Laboratorial – GAL).</u></u>

Indicações

O IGRA deve ser realizado conforme disponibilidade na rede laboratorial, considerando a população indicada:

- Pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) (contagem de linfócitos T-CD4+ > 350 células/mm³);
- ➤ Crianças ≥ 2 anos, contato de casos de TB ativa ou escore clínico;
- > Pessoas candidatas a transplante de células tronco; e
- Pessoas que farão uso de medicamentos imunobiológicos, imunossupressores ou em situação de pré-transplante de órgãos.

Coleta

Para a qualidade do teste, é imprescindível que sejam seguidas condutas que envolvem desde a orientação à pessoa, o cuidado do profissional de saúde e principalmente a coleta, preparação e transporte até sua execução.

O teste é realizado com uma amostra da coleta de sangue total, da qual se utiliza o plasma.

1. Coleta Direta: a amostra é colbida diretamente nos tubos do kit QuantiFERON-TE

- 1. <u>Coleta Direta:</u> a amostra é colhida diretamente nos tubos do kit QuantiFERON-TB (fornecidos pelo MS). Tubos do kit, em um volume entre **0,8** a **1,2 ml** (intervalo indicado com uma marca preta na parte lateral de cada tubo): i. Tubo de controle negativo (Nil) tampa cinza; ii. Tubo contendo antígenos para estímulo das células T-CD4+ (Tb1) tampa verde; iii. Tubo contendo antígenos para estímulo das células T-CD4+ e T-CD8+ (Tb2) tampa amarela e iv. Tubo de controle positivo (Mitógeno) tampa roxa.
 - A coleta pode ser realizada diretamente nos tubos ou em seringas;
 - Homogeneização do sangue: agitar os tubos 10x verticalmente.









Fonte: googleimagens

- 2. <u>Coleta Indireta:</u> a amostra é colhida em tudo de heparina de lítio ou de sódio como anticoagulante, **5 ml.**
 - Misturar suavemente, invertendo o tubo várias vezes para dissolver a heparina;

Transporte

- Coleta Direta: deve ser conservado e transportado à temperatura ambiente (22 ± 5 °C), em até 16 horas.
- Coleta Indireta: transportado refrigerado (5 ± 3 °C), em até 53 horas (48 horas refrigerado + 5 horas para envio) ou à temperatura ambiente (22 ± 5 °C), em até 16 horas.

Incubação

Após o período de incubação (37°C, por 16h a 24h), os tubos poderão ser mantidos entre 4°C e 27°C por até 3 dias antes da centrifugação.

As amostras de plasma podem ser transferidas diretamente dos tubos de coleta centrifugados para a placa de ELISA ou então, podem ser aliquotadas (utilizando micropipeta calibrada e ponteiras descartáveis), transferindo-se cerca de 150 µl da parte superior do sobrenadante do tubo centrifugado para um tubo de transporte ou microtubo, podendo assim, ser armazenadas de 2°C a 8°C, por até 28 dias, ou a -20°C por período indeterminado.

Para a execução da técnica, deve-se seguir o protocolo recomendado pelo fabricante. **Não** refrigerar ou congelar as amostras nos tubos do kit QuantiFERON-TB.

Recomendações

- Recomenda-se que todas as pessoas em tratamento da ILTB sejam notificadas e encerradas no Sistema de Informação para notificação das pessoas em tratamento de ILTB – (IL-TB)
- Tratamento consultar os documentos Nota Informativa nº 5/2021-CGDR/.DCCI/SVS/MS e Nota Informativa nº 1/2022-CGDR/.DCCI/SVS/MS, disponíveis em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/notas-informativas/2023

Fluxo para solicitação dos KITS

Os kits podem ser solicitados ao LACEN/PR pelo e-mail redelablacen@sesa.pr.gov.br

Rua Piquiri, nº 170 – Rebouças – CEP: 80.230-140 – Curitiba – Paraná – Brasil – Fone: (41) 3330-4513 www.saude.pr.gov.br – sas.sesa@sesa.pr.gov.br





Considerações

- Importante que todos exames sejam cadastrados no GAL Tuberculose/ELISA.
- Para teste diagnóstico para ILTB, a PT quanto o IGRA, podem ser utilizados, não havendo priorização de qualquer dos exames.
- O nível de detecção de IFN-γ NÃO pode ser correlacionado com o grau de infecção ou competência da resposta imune ou com a probabilidade de progressão da doença ativa.
- A logística para distribuição dos kits, se dá pelo LACEN.
- O fluxo de coleta e envio das amostras, deve ser definida de acordo com a realidade local.
- Quanto à ampliação para outras regionais/municípios, deverá ser pactuado, seguindo como modelo a rede de teste rápido molecular para tuberculose, se houver capacidade laboratorial.
- A perspectiva é um aumento na demanda de testes IGRA.

Atualmente os laboratórios das regionais de saúde que ofertam o IGRA para seus respectivos municípios:

- LEPAC Maringá
- Alfredo Berger Ponta Grossa
- CISCOPAR Toledo

Colaboração:

Fabricio Ramos Mertz

Farmacêutico/Bioquímico – Laboratório do CISCOPAR – Toledo-Pr

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas. **Ofício Circular nº 11/2021/CGDR/.DCCI/SVS/MS. Implantação do teste IGRA na rede de diagnóstico laboratorial de tuberculose.** Brasília, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública. **Nota Informativa nº 2/2022/CGLAB/DAEVS/SVS/MS. Recomendações para utilização do teste de liberação de interferon-gama (IFN-γ).** Brasília, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas. Nota Informativa nº 1/2023/CGDR/.DCCI/SVS/MS. Recomendações para o rastreio da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* e utilização do escore clínico pediátrico para o diagnóstico da TB, com Derivado Proteico Purificado (PPD) - o uso racional do PPD de maneira transitória e excepcional. Brasília, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas. Nota Informativa nº 4/2023/CGDR/.DCCI/SVS/MS. Investigação e tratamento da Infecção latente pelo *M. tuberculosis* em pessoas com indicação/uso de medicamentos imunobiológicos, imunossupressores ou em situação de pré-transplante de órgãos Brasília, 2023.





Assinado eletronicamente

Alix Sandra Mazzetto
Chefe da Divisão do Sistema Estadual de
Laboratórios de Saúde Pública
DVSEI - LACEN/PR

Assinado eletronicamente

Juliana Taques P. Silveira Técnica Responsável pela Tuberculose (DCIST)

Assinado eletronicamente

Irina Nastassja Riediger Chefe da Divisão dos Laboratórios de Epidemiologia e Controle de Doenças LACEN/PR Assinado eletronicamente

Mara Carmen Ribeiro Franzoloso Chefe da Divisão de Doenças Crônicas e IST (DCIST)

Assinado eletronicamente

Célia Fagundes da Cruz Diretora do LACEN/PR Assinado eletronicamente

Acácia Maria Nasr Coordenadora da Vigilância Epidemiológica (CVIE)

Assinado eletronicamente

Maria Goretti David Lopes Diretora de Atenção e Vigilância em Saúde