

Assunto: Tuberculose Latente: Projecto de expansão dos testes IGRA **Nº:** 04/PNT
DATA: 11/02/2010

Para: Todos os serviços de saúde

Contacto na DGS: Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose (PNT)
A. Fonseca Antunes (afantunes@dgs.pt) ou
Ana Rita Macedo (rita.macedo@dgs.pt)

1. Enquadramento

A estratégia para o controlo da tuberculose (TB) em Portugal, assim como nos outros países de incidência baixa ou intermédia, implica a implementação e expansão do diagnóstico e tratamento da Infecção Tuberculosa Latente, sem prejuízo da prioridade do tratamento precoce e completo dos casos de TB activa.

Define-se Infecção Tuberculosa Latente (ITBL) como uma infecção por *Micobacterium tuberculosis* em que não existem sintomas ou sinais de doença. O sistema imunitário mantém as bactérias quiescentes, contendo a sua multiplicação, impedindo o desenvolvimento de lesões orgânicas com significado patológico. No estado de ITBL não há possibilidade de contágio.

O teste intradérmico à tuberculina tem sido o único teste disponível para diagnosticar a infecção latente causada pelo *M. tuberculosis*. No entanto, apresenta inúmeros problemas técnicos e logísticos, sendo o mais importante a ocorrência de resultados falsos positivos devidos à reacção cruzada causada pelo bacilo de Calmette e Guérin (vacinação BCG) ou por outras micobactérias não tuberculosas.

Recentemente surgiram no mercado novas técnicas, os “*Interferon Gamma Release Assays*” (IGRA), que permitem analisar a resposta imunológica à infecção por *M. tuberculosis*. Estão actualmente comercializadas por dois laboratórios, o QUANTIFERON®-TB Gold (Cellestis, Austrália) e o TB.Spot® (Oxford Immunotec, Grã-Bretanha).

Estes testes baseiam-se na detecção de Interferão-Gama (IFN- γ) produzido pelos linfócitos após estimulação com determinados péptidos que mimetizam proteínas presentes nas estirpes patogénicas do complexo *M. tuberculosis*, mas ausentes da estirpe BCG vacinal e da maioria das micobactérias não tuberculosas.

Tal como acontece com o teste tuberculínico, os testes IGRA não permitem distinguir entre doença e latência. No entanto, apresentam algumas mais valias:

- a) Têm uma interpretação mais reprodutível, uma vez que os resultados são qualitativos (positivo/negativo/indeterminado);
- b) Não são afectados pela vacinação BCG, reduzindo-se assim os resultados falso-positivos;
- c) Não apresentam efeito “*boosting*”, isto é, a realização do teste IGRA não afecta o resultado de testes posteriores;
- d) Têm demonstrado maior especificidade, particularmente nas pessoas imunocompetentes.

As principais desvantagens incluem a necessidade de equipamento e pessoal especializado para a realização do teste, e haver ainda pouca experiência clínica na interpretação dos resultados. Em doentes imunodeprimidos e nas crianças existe o risco de falsos negativos (baixa sensibilidade).

Actualmente, as principais directrizes a nível mundial recomendam o uso do IGRA como teste complementar do teste tuberculínico. Estudos de custo-eficácia têm demonstrado maior utilidade deste tipo de testes como meio de confirmação de um resultado tuberculínico positivo.

Com o objectivo de observar a aplicabilidade dos testes IGRA no âmbito do Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, e particularmente para apoio à decisão de tratamento preventivo em contactos próximos de casos de TB infecciosa, a Direcção-Geral da Saúde (DGS) desenvolveu em 2007 um projecto de demonstração envolvendo dois dos laboratórios de tuberculose mais directamente dedicados aos Centros de Diagnóstico Pneumológicos (CDP): Laboratório do CDP da Constituição, no Porto, e Laboratório de Saúde Pública Micobacteriologia/Tuberculose da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, em Lisboa. Considerando a experiência adquirida e a análise dos resultados deste projecto de demonstração a DGS, no âmbito da orientação programática de enfoque nas populações vulneráveis em risco, decidiu expandir o acesso a estes testes mediante uma rede de laboratórios dotados do dispositivo necessário.

2. Projecto de expansão dos testes IGRA

A DGS desenvolveu em 2009 um projecto financiado ao abrigo do Quadro de Referência Estratégico Nacional (QREN) no sentido de expandir o acesso aos testes IGRA.

O objectivo geral do projecto é sensibilizar os profissionais para o incremento do tratamento preventivo da tuberculose baseado nas melhores condições de validade do diagnóstico da Infecção Tuberculosa Latente.

Os objectivos específicos são essencialmente três:

- a) Divulgação alargada dos testes IGRA, como nova oportunidade de um diagnóstico de ITBL mais fiável, para apoiar a decisão de tratamento;
- b) Formação em exercício dos profissionais dedicados à tuberculose, tanto na vertente clínica como na laboratorial, mediante o acesso facilitado aos novos testes e à análise dos resultados;
- c) Sensibilização das autoridades da saúde para a adopção dos testes IGRA como ferramenta da maior relevância no âmbito das responsabilidades do Serviço Nacional de Saúde.

Após consulta pública aos fornecedores dos dois testes optou-se pela aquisição do QUANTIFERON®-TB Gold in Tube.

O projecto envolve sete laboratórios e a realização de um total de sete mil testes sem custos quer para os utentes quer para as entidades requisitantes. Os laboratórios executantes da técnica (enunciados em anexo: tabela 3) articular-se-ão com postos de colheita numa rede dinâmica a consolidar e expandir de acordo com as orientações dos coordenadores regionais do PNT de forma a garantir a maior equidade às populações.

Como princípio, é válida qualquer requisição médica de qualquer serviço, público ou privado, mediante um formulário de requisição específico (*vide* em anexo). Qualquer que seja o contexto do pedido do exame, deve ser tido em conta o objectivo principal deste projecto, ou seja, o diagnóstico da ITBL e a fundamentação da decisão de instituir tratamento.

A população alvo para a realização dos testes são todas as pessoas em risco de infecção tuberculosa, de qualquer idade e qualquer que seja o seu estado de imunocompetência, desde que sejam candidatos a tratamento da ITBL e em que o teste tuberculínico for considerado insuficiente para a decisão.

3. Simpósio IGRA

Depois de se ter dado início à formação específica nos laboratórios envolvidos, o projecto foi apresentado a cerca de 250 profissionais num simpósio (Simpósio IGRA, 28 e 29 de Outubro de 2009) que se realizou em Lisboa e no Porto, onde foram também apresentadas e discutidas as linhas orientadoras da DGS nesta matéria.

Deste simpósio destacam-se as seguintes conclusões:

- I. Os testes IGRA deverão ter como objectivo a decisão de tratamento da ITBL;
- II. Em regra, deverão ser efectuados em complemento e a seguir ao teste tuberculínico positivo no sentido de o confirmar;
- III. A interpretação dos resultados discordantes deverá ter em conta o grau de risco de transmissão e a vulnerabilidade da pessoa candidata a tratamento, devendo, na generalidade dos casos, ser dada primazia ao resultado do teste IGRA;
- IV. O processo de decisão tem como contextos de referência as duas situações em que mais frequentemente se aplica: o rastreio dos contactos próximos de um caso de TB infecciosa e a avaliação do risco em candidatos a tratamentos imunossuppressores. Em anexo apresenta-se em detalhe as árvores de decisão consoante se trate de um ou outro destes contextos (*vide* anexo 1, tabelas 1 e 2);
- V. O processo de decisão em outros contextos terá que ter em conta aspectos específicos conforme se trate de testes feitos no âmbito da vigilância sequencial de populações em risco ou de controlo de surtos. A interpretação dos testes nestes últimos contextos deverá ser objecto de orientações específicas.

A monitorização do desenvolvimento do projecto tem por base a notificação laboratorial à DGS, contendo o resultado do teste IGRA juntamente com os dados contidos no formulário de requisição.

4. Interpretação dos resultados para decisão de tratamento da ITBL.

4.1 Nota prévia.

Quando neste documento se refere elegibilidade para o tratamento, considera-se haver critérios para a instituição de tratamento para a ITBL e pressupõe-se que já foi excluída a existência de TB activa e que foram ponderados os riscos de hepatotoxicidade e de má adesão do doente.

Na ponderação dos critérios para tratamento, quando é referido o valor inicial da reacção à tuberculina pressupõe-se que se trata da reacção depois de provocado o efeito de “boosting” para despiste de falsos negativos, usando a designada técnica de “two steps”.

O facto de não ser referido como elegível, nas árvores de decisão (tabelas 1 e 2), significa apenas que não tem critérios para tratamento da ITBL podendo e devendo, em algumas situações, ser instituída quimioprofilaxia primária. É o caso dos contactos mais vulneráveis com forte exposição ao *M. tuberculosis* (vide tabela 1, chamadas 1 e 6).

No processo de interpretação dos resultados deverá ser tido em conta que os algoritmos aqui apresentados nas tabelas 1 e 2 são específicos para os dois contextos de rastreio que mais frequentemente se encontram na prática clínica e que envolvem pessoas em elevado risco de reactivação da TB. Trata-se dos rastreios de pessoas em risco de infecção tuberculosa por terem sido contactos próximos e persistentes de um caso de TB infecciosa (algoritmo da tabela 1) e do rastreio que se impõe aos doentes candidatos a iniciar tratamento com inibidores do Factor de Necrose Tumoral (anti-TNF alfa) - algoritmo da tabela 2. Em outros contextos, nomeadamente de vigilância de populações específicas (ex: profissionais de saúde) ou controlo de surtos, poderá haver diferenças que justificam uma abordagem em documentos próprios.

4.2 Interpretação dos testes IGRA no rastreio de contactos próximos de doentes com tuberculose infecciosa.

Para efeito deste projecto, define-se como contacto próximo a pessoa que vive na mesma casa, ou em condições similares, ou em contacto persistente ou recorrente com um caso de TB infecciosa em espaço confinado e por um período acumulado de pelo menos oito horas.

No rastreio dos contactos próximos, se houver intenção de iniciar tratamento preventivo e o teste tuberculínico for positivo (o valor de enduração para *cut-off* varia conforme a população alvo), deverá ser feito o teste IGRA e o resultado do IGRA deverá, em regra, liderar na decisão final: se o IGRA for positivo confere elegibilidade para tratamento; se for negativo deve fazer suspender a decisão. Contudo, perante um elevado risco ou vulnerabilidade e suspeita de ITBL, qualquer um dos testes positivo, tuberculina ou IGRA, confirma o diagnóstico e torna o caso elegível para tratamento.

A aplicação de um algoritmo simplificado para o diagnóstico de infecção latente em contactos próximos e consequente ponderação do tratamento implica, logo num primeiro nível, a definição de três grupos de população alvo: as crianças com menos de 5 anos, os imunodeprimidos de

qualquer idade e as crianças com 5 ou mais anos ou adultos sem imunodepressão (*vide* tabela 1).

Dada a elevada vulnerabilidade das crianças com menos de 5 anos e das pessoas com imunodepressão, pressupõe-se que estes contactos iniciem de imediato quimioprofilaxia que deve ser continuada até ao diagnóstico e decisão de tratar a eventual ITBL (*vide* tabela 1, chamadas 1 e 6).

4.2.1 Crianças com menos de 5 anos, após contacto com doente com TB infecciosa.

As crianças com menos de 5 anos com contacto próximo de doentes infecciosos deverão receber quimioprofilaxia desde o primeiro momento e serem testados à tuberculina:

- I. Se a reacção for igual ou superior a 10 mm devem fazer tratamento de ITBL seja qual for o resultado do teste IGRA, que aliás se torna dispensável;
- II. Se a reacção estiver compreendida entre 5 e 9 mm e o teste IGRA for positivo, têm indicação para tratamento da ITBL. Caso contrário, se o IGRA for negativo ou indeterminado, recomenda-se a repetição do teste tuberculínico às 8 a 12 semanas para então se avaliar a variação da reacção. No caso de se tratar duma criança não vacinada com BCG, a reacção à tuberculina igual ou superior a 5 mm torna-a só por si elegível para tratamento da ITBL.
- III. Se a reacção à tuberculina for inferior a 5mm tem indicação para tratamento se o IGRA for positivo. Caso contrário deve aguardar-se até nova avaliação tuberculínica no termo do período de quimioprofilaxia ou às 8 – 12 semanas.

4.2.2 Pessoas de qualquer idade com imunodepressão, após contacto próximo com doente com TB infecciosa.

Um resultado tuberculínico positivo (≥ 5 mm) torna dispensável a requisição de teste IGRA, uma vez que, por si só, o teste tuberculínico é suficiente para tornar esta população elegível para tratamento.

Sempre que o resultado do teste tuberculínico for negativo (<5 mm) deve ser requisitado teste IGRA - um resultado de IGRA positivo torna o doente elegível para tratamento. Perante um resultado indeterminado ou negativo deve repetir-se o teste tuberculínico às 8-12 semanas. Entretanto, deve considerar-se a instituição de quimioprofilaxia.

4.2.3 Crianças com idade igual ou superior a 5 anos ou adultos não imunodeprimidos, após contacto próximo com doente com TB infecciosa.

Um resultado de teste tuberculínico ≥ 15 mm confere, só por si, elevado grau de elegibilidade. Contudo, se for acessível, o teste IGRA irá contribuir para a ponderação do tratamento - um resultado de IGRA negativo ou indeterminado poderá suportar a decisão de aguardar e repetir os testes.

Um resultado de teste tuberculínico entre 10-14 mm requer confirmação com teste IGRA: se o resultado do IGRA for positivo, o doente é elegível para tratamento; se for negativo, não é elegível e deve repetir o teste IGRA às 8-12 semanas; se for indeterminado, a decisão de tratamento deve ser ponderada, de forma individualizada e conforme o risco, devendo repetir-se o teste IGRA às 8-12 semanas.

Um resultado de teste tuberculínico negativo (< 10 mm) não requer confirmação com IGRA. Deve protelar-se a decisão de tratamento e repetir o teste tuberculínico às 8-12 semanas.

4.3 Interpretação dos testes IGRA para decisão de tratamento preventivo em doentes candidatos a tratamento com anti-TNF alfa.

O algoritmo que se apresenta na tabela 2 refere-se ao rastreio e ponderação do tratamento da ITBL em doentes com doenças inflamatórias crónicas em vias de iniciar tratamento imunológico. Não se refere a eventuais avaliações do estado imunitário que se possam efectuar no acompanhamento destes doentes sem ter em vista o início a curto prazo de tratamento com anti-TNF alfa.

Neste algoritmo pretende-se manter a compatibilidade com as recomendações elaboradas em conjunto pelas Sociedades Portuguesas de Reumatologia e de Pneumologia e que foram adoptadas pelo PNT como documento de referência em Portugal.¹

Da mesma forma que no caso do rastreio dos contactos, também nos candidatos a anti-TNF alfa é necessário ter em consideração o estado imunitário do doente no momento do rastreio (sendo certo que a depressão imunitária se instalará ou agravará depois de iniciar os anti-TNF alfa). Dada a vulnerabilidade destes doentes ao desenvolvimento de formas graves de TB

¹ Grupo de Estudos da Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia;
Comissão de Tuberculose da Sociedade Portuguesa de Pneumologia;
Recomendações para o diagnóstico e tratamento da Tuberculose Latente e activa nas doenças inflamatórias articulares crónicas candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa
ACTA REUM PORT. 2006;31:237-45
Rev Port Pneumol, 2006;XII(5): 603-6013

activa, convencionou-se que o *cut-off* para o valor do teste tuberculínico deverá ser baixo e igual qualquer que seja a situação imunitária estimada (positivo se ≥ 5 mm).

Os mais vulneráveis são os doentes considerados imunodeprimidos à partida. Serão elegíveis para tratamento quaisquer que sejam os resultados dos testes (da tuberculina ou do IGRA).

Relativamente aos doentes que forem considerados não imunodeprimidos, se o teste tuberculínico for positivo, são elegíveis para tratamento, podendo ser vantajoso fazer o teste IGRA para confirmar a infecção. Se tiverem tuberculina negativa e IGRA negativo (ou indeterminado) é razoável manter vigilância clínica sistemática durante o tratamento anti-TNF alfa para detecção precoce de reactivação tuberculosa ou ponderação de tratamento de ITBL. Nos casos em que se detectarem sequelas de TB ou nódulos de Gohn e que não tenham recebido tratamento anti-tuberculoso anterior deve considerar-se a indicação de tratamento.

Resumindo, perante um candidato a tratamento imunossupressor, podemos considerar três pontos de referência:

- a) Quer seja ou não imunodeprimido, deve adoptar-se um *cut-off* de 5mm para a positividade do teste tuberculínico.
- b) O doente é sempre elegível para tratamento, excepto se for não imunodeprimido, anérgico à tuberculina e IGRA negativo (ou indeterminado).
- c) Como os resultados da tuberculina e do IGRA não são determinantes para a decisão de elegibilidade para tratamento nos doentes com critérios de imunodepressão, estes testes podem ser dispensáveis para a decisão de tratamento. Contudo, a documentação dos processos com estes dados relativos à imunidade celular provocada pela infecção tuberculosa parece ser de grande valor.

5. Revogação da Circular Informativa Nº: 6/DT de 23/02/2007

A presente circular revoga a anterior Circular Informativa da DGS Nº: 6/DT de 23/02/2007 que se referia à fase preliminar deste projecto e divulgava a posição da DGS sobre a utilização dos testes IGRA baseados em pressupostos científicos agora revistos.

6. Anexos

Anexo 1.: Tabelas 1 e 2

Algoritmos simplificados para a decisão de tratamento da Infecção Tuberculosa Latente

Anexo 2.: Tabela 3

Listagem dos laboratórios que executam teste QUANTIFERON®-TB Gold in Tube no âmbito do Projecto de Expansão dos Testes IGRA.

Anexo 3.: Formulário

Formulário para a requisição do teste IGRA no âmbito do Projecto de Expansão dos Testes IGRA.



Francisco George
Director-Geral da Saúde

Tabela 1 – Algoritmo para o diagnóstico de infecção latente, e consequente ponderação de tratamento, após contacto próximo com TB infecciosa, conforme a vulnerabilidade da população alvo e os resultados dos testes.

População Alvo	Tuberculina (TST)	IGRA	Tratamento	Seguimento
Crianças <5 anos (1)	Positivo (≥ 10 mm)	(2)	Elegível	(4)
	Positivo (5-9mm)	Positivo	Elegível	(4)
		Indeterminado	Não elegível(3)	TST 8-12 sem (6)
		Negativo	Não elegível(3)	TST 8-12 sem (6)
	Negativo (<5mm)	Positivo	Elegível	(4)
		Indeterminado	Não elegível	TST 8-12 sem(6)
Negativo		Não elegível	TST 8-12 sem(6)	
Pessoas de qualquer idade imunodeprimidos (1)	Positivo (≥ 5 mm)	(2)	Elegível	(4)
	Negativo (<5mm)	Positivo	Elegível	(4)
		Indeterminado	Não elegível	TST 8-12 sem
		Negativo	Não elegível	TST 8-12 sem
Crianças ≥ 5 anos ou adultos não imunodeprimidos	Positivo (≥ 15 mm)	Positivo	Elegível	(4)
		Indeterminado	Cfm o risco(5)	Trata ou repete IGRA
		Negativo	Cfm o risco(5)	Trata ou repete IGRA
	Positivo (10-14mm)	Positivo	Elegível	(4)
		Indeterminado	Cfm o risco(5)	Trata ou repete IGRA
		Negativo	Não elegível	IGRA 8-12 sem
Negativo (<10mm)	(2)	Não elegível	TST 8-12 sem	

- (1) A indicação de não elegível refere-se estritamente a tratamento completo para TB Latente. Pelo seu elevado risco, estes contactos devem fazer quimioprofilaxia;
- (2) Nestas situações a requisição de teste IGRA é dispensável, sendo o resultado do teste tuberculínico suficiente para decidir sobre elegibilidade para tratamento do caso em causa;
- (3) Excepto se se tratar de uma criança não vacinada com BCG;
- (4) Nos casos em que é elegível o tratamento da ITBL, depois de despiste cuidadoso de TB em actividade, dever-se-á ponderar o risco de hepatotoxicidade e as condições de adesão ao tratamento. Não é recomendada a repetição de qualquer destes testes durante ou depois do tratamento da ITBL, a menos que se trate de outro episódio de exposição;
- (5) Conforme (Cfm) o grau de risco estimado com base no grau de exposição, a decisão deve ser individualizada;
- (6) Depois das 8 semanas ou depois do período de quimioprofilaxia para decidir continuar ou não com o objectivo de tratar a ITBL.

Tabela 2 – Algoritmo para o diagnóstico de infecção latente, e consequente ponderação de tratamento, em doentes candidatas a tratamento com anti-TNF alfa conforme a vulnerabilidade da população alvo e os resultados dos testes.

População Alvo	Tuberculina (TST)	IGRA	Tratamento	Seguimento
Pessoas imunodeprimidas candidatas a tratamento imunossupressor	Positivo (≥ 5 mm)	Qualquer resultado	Elegível	(1)
	Negativo (<5mm)	Qualquer resultado	Elegível	(1)
Pessoas não imunodeprimidas candidatas a tratamento imunossupressor	Positivo (≥ 5 mm)	Qualquer resultado	Elegível	(1)
		Positivo	Elegível	(1)
	Negativo (<5mm)	Indeterminado	Não elegível	Repete IGRA (2)
		Negativo	Não elegível	(2)

- (1) Vigilância clínica sistemática para detecção precoce de reactivação tuberculosa, durante todo o tempo do tratamento com Anti-TNF alfa;
- (2) Reforço da vigilância clínica sistemática para detecção precoce de reactivação tuberculosa e ponderação de tratamento de ITBL se se detectarem sequelas de TB ou nódulos de Gohn em pessoas que nunca tenham recebido tratamento anti-tuberculoso anterior.

Tabela 3 – Listagem dos contactos dos laboratórios que executam o teste QUANTIFERON®-TB Gold in Tube no âmbito do Projecto de Expansão dos testes IGRA. A rede de postos de colheita associados a cada um destes laboratórios não está enunciada neste documento sendo constituída localmente.

LABORATÓRIO	RESPONSÁVEL	Telefone e e-mail
REGIÃO NORTE		
Lab. CDP Porto	Dra. Clara Morais	228311106 claramorais.mail2@gmail.com
Lab. Saúde Pública Braga	Dra. Manuela Cardoso	253209200 manuela-cardoso@srsbraga.min-saude.pt
REGIÃO CENTRO		
Lab. Hosp. S. Teotónio Viseu	Dr. João Ribeiro	232420500 lab.patclinica@hstviseu.min-saude.pt
Lab. CDP Coimbra	Dr. Paulo Roxo	239487400 cdpc@srscoimbra.min-saude.pt
LISBOA E VALE DO TEJO		
Lab. Saúde Pública LVT	Dra. Edna Pereira	213602520 edna.pereira@csalcantara.min-saude.pt
ALENTEJO		
Lab. Saúde Pública Beja	Dra. Margarida Passanha	284313420 maria.passanha@ulsba.min-saude.pt
ALGARVE		
Lab. Saúde Pública Dr ^a Laura Ayres - Faro	Dra. Aida Fernandes	289893100 afernandes@arsalgarve.min-saude.pt

