

# ORIENTAÇÃO

## DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE



NÚMERO: 012/2011

DATA: 06/05/2011

---

**ASSUNTO:** Posição da Direção-Geral da Saúde sobre o uso dos testes IGRA para o diagnóstico da Infecção Tuberculosa Latente

**PALAVRAS-CHAVE:** Infecção Tuberculosa Latente - IGRA

**PARA:** Todos os Serviços de Saúde

**CONTACTOS:** Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose (PNT); A. Fonseca Antunes ([afantunes@dgs.pt](mailto:afantunes@dgs.pt)) ou Ana Rita Macedo ([rita.macedo@dgs.pt](mailto:rita.macedo@dgs.pt))

---

Nos termos da alínea c) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 66/2007, de 29 de maio, na redação dada pelo Decreto Regulamentar nº 21/2008, de 2 de dezembro, emite-se a Orientação seguinte:

Os serviços de saúde devem promover a continuidade do uso dos testes IGRA como ferramenta da maior relevância para o diagnóstico da Infecção Tuberculosa Latente (ITBL).

### **Operacionalização:**

A implementação do uso dos testes IGRA (Testes de deteção de Interferão-gama, acrónimo do inglês *Interferon-Gamma Release Assays*) implica o cumprimento de 3 principais procedimentos:

- 1 – Definir e priorizar o seu uso nas populações de risco;
- 2 – Excluir, em primeiro lugar, uma tuberculose ativa: os testes IGRA não oferecem nenhuma vantagem acrescida para o diagnóstico de uma tuberculose ativa, em relação aos métodos clássicos e moleculares existentes;
- 3 – Realizar teste IGRA como complemento do teste tuberculínico (TST, acrónimo do inglês *Tuberculin Skin Test*) em situações de rastreio de ITBL, consoante necessidade de confirmar valores de TST positivos com indicação de tratamento ou detetar infeção em casos com TST negativo em grupos populacionais de elevada vulnerabilidade.

### **Monitorização:**

O progresso da aplicação da presente orientação será analisado com base nos registos do Sistema de Vigilância da Tuberculose (SVIG-TB).

## Enquadramento:

No enquadramento do Plano Nacional de Saúde, o Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose (PNT) elegeu como estratégia de elevado interesse programático o diagnóstico da ITBL. Neste âmbito, a Direção-Geral da Saúde (DGS) desenvolveu, em 2009, um projeto financiado ao abrigo do Quadro de Referência Estratégico Nacional (QREN) no sentido de expandir o acesso aos testes IGRA como ferramenta para apoiar a decisão de tratamento preventivo da tuberculose. Nesse sentido, foi operacionalizada uma rede nacional que envolveu sete laboratórios e a realização de um total de sete mil testes sem custos quer para os utentes quer para as entidades requisitantes.

Tecnicamente, os testes IGRA baseiam-se na deteção de Interferão-Gama (IFN- $\gamma$ ) produzido pelos linfócitos T 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, não permitem distinguir entre doença e latência, apresentando como vantagens a maior especificidade e sensibilidade, particularmente em indivíduos imunocompetentes.

Para responder às inúmeras questões que poderiam surgir no decorrer do projeto, a DGS publicou, no início de 2010, uma circular informativa (CI nº4/PNT de 11/02/2010) onde se emitiram as principais orientações técnicas a seguir para a seleção dos casos elegíveis para tratamento de ITBL. A população alvo para a realização do teste IGRA foi definida como todas as pessoas em risco de infeção tuberculosa, de qualquer idade e qualquer que seja o seu estado de imunocompetência, desde que candidatos a tratamento e em que o teste tuberculínico seja considerado insuficiente para a decisão.

Atualmente, inúmeros artigos científicos e outros documentos normativos internacionais (p.e. as últimas orientações do ECDC relativas ao uso de testes IGRA publicadas em 2011) suportam a sua validade e indicação em determinados grupos populacionais específicos.

## Justificação:

No sentido de avaliar as vantagens dos testes IGRA, a análise dos 4433 registos recolhidos através do projeto mencionado anteriormente, permitiu analisar o impacto do seu uso em: (*vide* tabelas 1 e 2)

- 1 – especificidade do rastreio de pessoas imunocompetentes com exposição a um caso confirmado de tuberculose infecciosa (p.e. contactos próximos e profissionais de saúde);
- 2 – sensibilidade do rastreio em situações de elevada vulnerabilidade (p.e. candidatos a tratamento biológico, indivíduos VIH positivos e crianças < 5 anos)

**Tabela 1** – Valores de discordância entre os resultados de TST positivos e IGRA negativos para avaliação de aumento de especificidade do processo de rastreio.

GRUPO DE RISCO	Valor TST (cut-off para positivo)	% Discordância IGRA (IGRA negativo)
Contactos próximos	≥ 10 mm	41 %
	≥ 15 mm	30 %
Profissionais de saúde	≥ 10 mm	62 %
	≥ 15 mm	60 %

**Tabela 2** – Valores de discordância entre os resultados de TST negativos e IGRA positivos para avaliação de aumento de sensibilidade do processo de rastreio.

GRUPO DE RISCO	Valor TST (cut-off para negativo)	% Discordância IGRA (IGRA positivo)
Tratamento biológico	< 5 mm	7 %
VIH positivos	< 5 mm	13 %
Crianças < 5 anos	< 5 mm	9 %

Analisando-se estas populações podemos inferir algumas conclusões, nomeadamente:

- o aumento de especificidade do processo de rastreio com o uso combinado TST/IGRA nos contextos de contacto próximo ou profissionais de saúde que permitiria pressupor uma evicção de tratamento entre 40-62% dos casos com TST positivo;
- o aumento da sensibilidade do processo de rastreio nos imunodeprimidos (candidatos a tratamento biológico e VIH positivos) e em crianças, é passível de ser traduzido por uma instituição de tratamento a 7-13% dos casos com TST negativo os quais, inicialmente e apenas com base na prova tuberculínica, não seriam elegíveis para tratamento.

Ainda que subsistam algumas incertezas quanto ao valor dos testes IGRA, particularmente em estados de imunodepressão e nas crianças, existe uma forte evidência do seu valor preditivo negativo em pessoas imunocompetentes com valores de TST positivos, permitindo assumir que, nessas situações, é muito improvável que se venha a desenvolver uma tuberculose ativa e, desta forma, evitando assim tratamentos prolongados e potencialmente hepatotóxicos.

**Conclusão:** Os testes IGRA devem ser usados no diagnóstico de ITBL, como complemento da prova tuberculínica, de forma a aumentar a sensibilidade e especificidade do processo de rastreio em pessoas com risco acrescido de Tuberculose e sempre que exista intenção de ponderar tratamento.

**Coordenação Científica:** Ana Rita Macedo, Ana Maria Correia e Fonseca Antunes

#### Referências Bibliográficas:

- 1 – Direção-Geral da Saúde. Circular Informativa No 04/PNT de 11/02/2010. Tuberculose Latente: Projeto de expansão dos testes IGRA
- 2 – European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis, Ad hoc scientific panel opinion. Stockholm, March 2011. ISBN 978-92-9193-240-5
- 3 – Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection. United States, June 25 2010, Vol 59, No RR-5
- 4 – Madhukar P, Zwerling A, Menzies D. Systematic Review: T-Cell-based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update. *Annals of Internal Medicine*, 2008, Vol 149, No 3
- 5 – Duarte R, Canhão H, Fonseca JE. Tuberculosis and inflammatory joint diseases – practical issues in the biological therapy era. *Infeção e Sepsis*, 2010



Francisco George  
Diretor-Geral da Saúde