



Ministério da Saúde
 Secretaria de Vigilância em 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

ASSUNTO

Com intuito de intensificar as ações de prevenção da tuberculose (TB) e ampliar a rede de diagnóstico da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) no país, a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB) e a Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas (CGDR) vêm, por meio desta Nota Informativa Conjunta, divulgar as recomendações para a utilização do teste de liberação de interferon-gama (IFN-γ), do inglês *interferon-gama release assay* (IGRA).

DESCRIÇÃO

O teste IGRA incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) tem por objetivo a quantificação da resposta imune celular dos linfócitos T, a partir de amostras de sangue periférico, mediante estímulo, *in vitro*, a抗ígenos específicos de *M. tuberculosis*. A resposta imune gerada em resposta frente a essa estimulação é medida pela detecção da liberação da citocina IFN-γ produzida pelas células do sistema imunológico, que está associada ao processo inflamatório relacionado à indução de resposta imune mediada por células.

Os抗ígenos utilizados no teste (ESAT-6 e CFP-10) não apresentam reação cruzada com as cepas BCG e com a maioria das micobactérias não tuberculosas (MNT), exceto *Mycobacterium kansasii*, *M. szulgai* e *M. marinum* e permitem, por meio da metodologia de mensuração de IFN-γ, um melhor direcionamento no diagnóstico da infecção latente pelo *M. tuberculosis* (ILTB).

O IGRA está incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS), como uma metodologia alternativa à prova tuberculínica (PT) para o rastreio da ILTB, estando indicado para atendimento em casos de:

- Pessoas vivendo com HIV (PVHIV) com contagem de linfócitos T-CD4+ > 350 células/mm³;
- Crianças ≥ 2 anos e < 10 anos de idade, contato de casos de TB ativa; e
- Pessoas candidatas a transplante de células-tronco.

COLETA DA AMOSTRA BIOLÓGICA

A fase pré-analítica, que envolve desde a atenção à pessoa, o cuidado do profissional de saúde, a coleta da amostra biológica, a sua preparação e o seu transporte, é indispensável para a garantia da qualidade da execução do teste.

Para a execução do IGRA, a amostra biológica utilizada é o plasma, obtido por meio da coleta de sangue total. A coleta de sangue total pode ser realizada em:

1. Tubo único, contendo heparina de lítio ou de sódio como anticoagulante, em um volume mínimo de 5 ml;
2. Tubos do kit, em um volume mínimo de **1 ml por tubo**: i. Tubo de controle negativo (Nil) – tampa cinza; ii. Tubo contendo抗ígenos para estímulo das células T-CD4+ (Tb1) – tampa verde; iii. Tubo contendo抗ígenos para estímulo das células T-CD4+ e T-CD8+ (Tb2) – tampa amarela e iv. Tubo de controle positivo (Mitógeno) – tampa roxa.

A homogeneização do sangue logo após a coleta conforme recomendado pelo fabricante é essencial, uma vez que os抗ígenos estão presentes na parede interna dos tubos de coleta de sangue. Se o sangue não for incubado imediatamente após a coleta, deve-se homogeneizar os tubos imediatamente antes da incubação.

TRANSPORTE

O sangue coletado em tubo contendo heparina de lítio ou de sódio deve ser conservado e transportado refrigerado ($5 \pm 3^{\circ}\text{C}$), em até 53 horas, ou à temperatura ambiente ($22 \pm 5^{\circ}\text{C}$), em até 16 horas.

Já o sangue colhido nos 4 tubos do kit deve ser conservado e transportado à temperatura ambiente ($22 \pm 5^{\circ}\text{C}$), em até 16 horas.

Se houver disponibilidade de realizar a incubação a 37°C , por 16h a 24h, antes do transporte ao laboratório executor, esse transporte poderá ocorrer entre 4 a 27°C em até 3 dias.

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 podem ser armazenadas de 2°C a 8°C, por até 28 dias, ou a -20°C por períodos mais prolongados.

Para a execução da técnica, deve-se seguir o protocolo recomendado pelo fabricante.

RESULTADOS

Os resultados serão obtidos por meio da diferença entre os valores de densidade ótica das amostras e dos controles (figura 1), e devem ser avaliados segundo as recomendações do fabricante. Ressalta-se que o fabricante dispõe de um software para auxílio no registro e avaliação dos resultados. Os resultados deverão ser registrados conforme as opções “REAGENTE” (positivo), “NÃO REAGENTE” (negativo) ou “INDETERMINADO”.

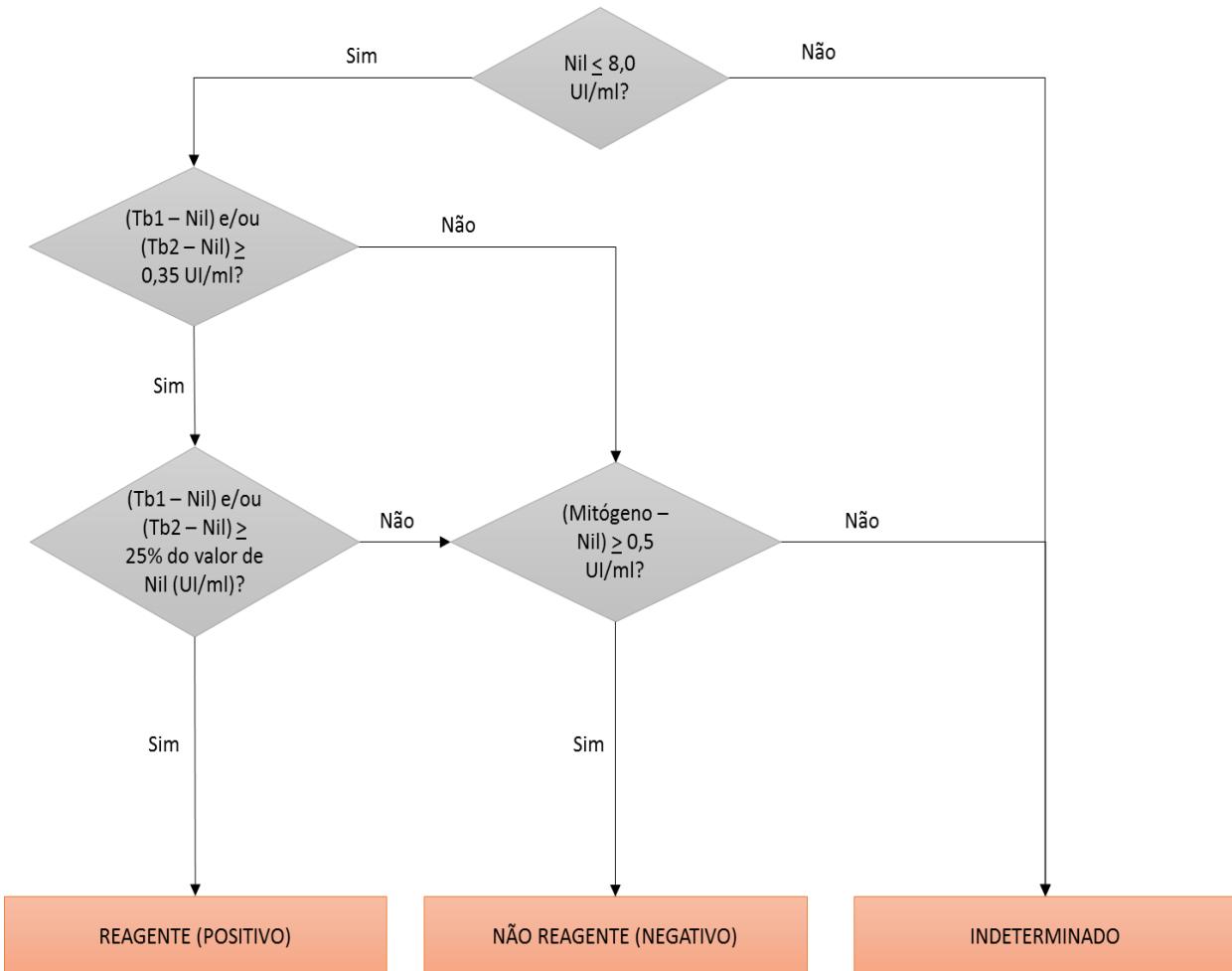


Figura 1: Fluxograma de interpretação dos resultados de densidade ótica obtida no teste IGRA.

Os indivíduos com valores de Nil superiores a 8 UI/ml são classificados como “indeterminados”, uma vez que uma resposta 25% mais elevada aos抗原s pode ficar fora do intervalo de medição do ensaio. Além disso, cabe destacar que os resultados indeterminados podem também ocorrer nas seguintes situações:

1. Divergências em relação ao procedimento descrito na bula do kit, como lavagem insuficiente da placa ou má homogeneização dos tubos de coleta;
2. Tempo de transporte superior ao estipulado para cada tubo de coleta;
3. Armazenamento do sangue coletado fora do intervalo de temperatura recomendado.

Os resultados indeterminados devem ser liberados para que os profissionais possam optar por colher uma nova amostra, ou efetuar outros procedimentos conforme acharem adequado.

A interpretação dos resultados obtidos e os fluxogramas para uso e interpretação do IGRA constam na Nota Informativa N° 2/2022-CGDR/.DCCI/SVS/MS.

SISTEMA GERENCIADOR DE AMBIENTE LABORATORIAL (GAL)

A descrição do exame no sistema GAL consta como “TUBERCULOSE” e o teste IGRA está associado à metodologia “ENZIMAIMUNOENSAIO”.

Recomenda-se que, no momento do cadastramento da requisição, o **cadastro da amostra de sangue total coletada nos tubos contidos no kit Quantiferon TB Gold Plus Tube** seja sinalizado pela opção “Sangue Total”, no campo de indicação de material biológico disponível no GAL. Para os procedimentos em que a amostra seja coletada em tubos de heparina de lítio ou sódio, não fornecidos no kit **Quantiferon TB Gold Plus Tube**, o cadastro desta seja diferenciado pela opção “Sangue com Heparina”, conforme exemplos abaixo.

Exame	Metodologia	Amostra
☐ Tuberculose Enzimuno: Sangue total - 1ª amostra--IN - Amostra "in natura"		
Tuberculose	Enzimaimunoensaio	Sangue total - 1ª amostra

Exemplo 1: Cadastro de pesquisas/exames de acordo com amostra de sangue coletada e acondicionada nos tubos fornecidos no kit **Quantiferon TB Gold Plus Tube**.

Exame	Metodologia	Amostra
☐ Tuberculose Enzimuno: Sangue com Heparina - 1ª amostra--IN - Amostra "in natura"		
Tuberculose	Enzimaimunoensaio	Sangue com Heparina - 1ª amostra

Exemplo 2: Cadastro de pesquisas/exames de acordo com amostra de sangue coletada e acondicionadas em tubos de heparina de lítio ou sódio (não fornecidos no kit **Quantiferon TB Gold Plus Tube**).

O laudo de liberação do exame será emitido conforme exemplo abaixo.

Requisição	Origem	Data de Cadastro
Paciente	LACEN	
	Cartão Nacional de Saúde	Idade
Requisitante	Município	Sexo
	SAO PAULO	Profissional de Saúde
Tuberculose		

Método: Enzimaimunoensaio

Data da Coleta: 25/01/2022

Data do Recebimento: 27/01/2022

Material: Sangue com Heparina

1ª amostra

Resultado: Não Reagente

Nota Técnica:

Reagente: Caso provável de Infecção Latente por Tuberculose (ILTb);

Não Reagente: Caso pouco provável de Infecção Latente por Tuberculose (ILTb);

Indeterminado: Recomenda-se repetir o teste.

- Para os resultados REAGENTES considerar: A reação do teste é compatível com infecção causada por espécies do complexo M. tuberculosis mas não permite diferenciar infecção latente de doença ativa;
- O teste não apresenta reação cruzada em indivíduos vacinados com BCG;
- O teste pode apresentar resultado reagente em caso de infecção por M. kansasii, M. szulgai ou M. marinum.

Exame conferido e liberado por LABORATORIO (), em 27/01/2022.

Executado por: LACEN.

Exemplo 3: Laudo de liberação de exame. Observa-se a fixação de uma Nota Técnica ao laudo para melhor orientação das áreas demandantes na interpretação dos resultados.

CONSIDERAÇÕES

A rede de laboratórios executores do referido teste, as unidades de coleta e a malha logística à ser estabelecida será definida por comum acordo entre os entes federados, devendo este Ministério da Saúde ser comunicado da perspectiva de ampliação da rede de laboratórios executores e, ou, diante da possibilidade de aumento da demanda dos insumos estratégicos para realização do teste, no intuito de prover subsídios para programação de processos aquisitivos e demais ações pertinentes para atendimento em saúde pública.

Ao que tange as atribuições da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública e da Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas, este Ministério da Saúde não possui prerrogativa legal para aquisição de consumíveis, exceto os insumos estratégicos para as ações de vigilância em saúde.

Para fins de monitoramento dos insumos utilizados para diagnóstico dos agravos de interesse em saúde pública fornecidos por esta Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública, preconiza-se a utilização da base de dados do Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL). Além, o sistema GAL possibilita a otimização acompanhamento das etapas de realização dos exames, a emissão de relatórios quantitativos, gerenciais e epidemiológicos, subsidiando a tomada de decisão deste

Ministério da Saúde no direcionamento de ações em saúde pública.

REFERÊNCIAS:

1. Brasil. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendações da Conitec nº 573: Teste de liberação interferon-gama (interferon gamma release assay - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201113_Relatorio_de_Recomendacao_573_IGRA.pdf.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 50 de 11 de novembro de 2020: Torna pública a decisão de incorporar o teste de liberação de interferon-gama (interferon gamma release assay - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pessoas vivendo com HIV, crianças em contato com casos de tuberculose ativa e pacientes candidatos a transplante de células-tronco.
3. QIAGEN. Bula do Quantiferon®-TB Gold Plus (QFT®-Plus) ELISA. Abril, 2019.



Documento assinado eletronicamente por **Carla Freitas, Coordenador(a)-Geral de Laboratórios de Saúde Pública**, em 02/02/2022, às 15:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Breno Leite Soares, Diretor(a) do Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde**, em 02/02/2022, às 17:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Dockhorn Costa, Coordenador(a)-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas**, em 04/02/2022, às 14:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gerson Fernando Mendes Pereira, Diretor(a) do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis**, em 04/02/2022, às 17:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0025118927** e o código CRC **24411CE8**.

Brasília, 02 de fevereiro de 2022.