

Consulta Pública Conitec/SCTIE nº 64/2022 - Opinião - ampliação de uso do Teste de Liberação de Interferon-gama (IGRA) para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*

Órgão: Ministério da Saúde

Setor: MS - Coordenação de Incorporação de Tecnologias

Status: Ativa

Abertura: 20/09/2022

Encerramento: 10/10/2022

Contribuições Recebidas: 36

Proposta de ampliação de uso do Teste de Liberação de Interferon-gama (IGRA) para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas ou receptores de transplantes de órgãos sólidos.

Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO)/

Comissão de Infecção em Transplante (COINT)

Av. Paulista, 2001 - 17º andar. Cj. 1704/7 - CEP 01311-300. São Paulo/SP –
Brasil. **CNPJ**57.352.635/0001-75. Tel: (55.11) 3145-0000. E-Mail: **abto@abto.org.br**.

Prezados(as) senhores (as),

A ABTO, no seu papel de contribuir com o contínuo progresso das ações de melhoria voltadas para o controle das doenças infecciosas na população de pacientes transplantados no nosso país, vem, por meio desta, esclarecer os seus argumentos a favor da ampliação do uso do Teste de Liberação de Interferon-gama (*Interferon- Release Assay*, IGRA) para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTb) em pacientes candidatos ou receptores de transplantes de órgãos sólidos (TOS).

A tuberculose (TB) representa um problema de saúde mundial, representando, até 2019, a primeira causa de óbito por um único agente infeccioso, tendo sido, desde 2020, ultrapassada pela Covid-19. O Brasil é um dos 30 países com maior número de casos de tuberculose no mundo, com 68.271 casos novos de TB notificados em 2021, o que equivale a um coeficiente de incidência de 32 casos por 100 mil habitantes.

Estima-se que um quarto da população mundial esteja infectada pela *Mycobacteria tuberculosis*. O risco de uma pessoa com ILTB evoluir para TB doença é de 5 a 10% ao longo da vida, mas esse risco é significativamente maior em populações específicas, como pacientes vivendo com HIV/AIDS (PVHA), pacientes pré-transplante e em uso de inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), pacientes renais crônicos em diálise, e pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas ou receptores de TOS, dentre outros. Em receptores de TOS, a incidência da TB é 20 a 74 vezes superior à incidência registrada na população geral (SANTORO-LOPES et al. 2018).

Desde 2014, o Ministério da Saúde recomenda a notificação e o registro do tratamento da ILTB em todo o Brasil, sendo que, a partir de 2017, a intensificação da prevenção da TB se tornou um dos objetivos do Plano Nacional de Combate à TB. Nos pacientes imunocomprometidos, como os pacientes receptores de transplantes de órgãos sólidos, a TB ocorre principalmente por reativação de infecção latente, e o seu diagnóstico e tratamento reduz o risco de TB no período pós-transplante, o que é de extrema importância, dada a alta morbidade e letalidade associada à doença nessa população.

A TB nos pacientes transplantados de órgão frequentemente se apresenta com manifestações clínicas atípicas, acometimento extrapulmonar e formas disseminadas da doença, o que impõe dificuldades no seu diagnóstico e atraso da terapia antituberculosa. Adicionalmente, os pacientes com TB no período pós-transplante muitas vezes apresentam disfunção do aloenxerto, transitória ou definitiva, culminando na perda do aloenxerto. O impacto na função do aloenxerto se dá por processo inflamatório causado pela própria TB e/ou interação e toxicidade medicamentosas das drogas de tratamento de TB (sobretudo a isoniazida e a rifampicina, drogas de primeira linha do tratamento de TB) com os esquemas de imunossuppressores (sobretudo os inibidores de calcineurina, drogas amplamente utilizadas no paciente transplantado de órgão durante todo o período pós-transplante).

A letalidade da TB em pacientes transplantados de órgãos na literatura varia de 5 a 24%, dependendo da casuística avaliada; esses dados são provenientes de países com baixa, moderada e alta endemicidade para a doença na população geral. Dois importantes estudos na população transplantada renal no Estado de São Paulo reportaram taxas de letalidade de 12% (MARQUES ET AL. 2013) e 24% (VIANA ET AL. 2019); nas duas casuísticas, os serviços de transplante renal não adotam políticas de rastreamento diagnóstico e tratamento da ILTB pelas dificuldades logísticas do seu diagnóstico.

Diante da importância do diagnóstico e tratamento da ILTB nos receptores de TOS, a incorporação do uso do IGRA para o rastreamento da ILTB nessa população poderá incrementar a política de manejo da ILTB, em concordância com as diretrizes atuais do Ministério da Saúde do Brasil.

Não existe um critério padrão-ouro para o diagnóstico da ILTB, que se baseia em critério clínico-epidemiológico, radiológico e imunológico (teste tuberculínico (TST) ou IGRA). O TST, método atualmente disponível para o rastreamento da ILTB no âmbito do Sistema Único de Saúde, apresenta diversas limitações e desvantagens quando comparado ao IGRA.

Uma grande vantagem do IGRA em relação ao TST é que o IGRA apresenta controle interno negativo e positivo do teste. O controle positivo do teste de IGRA avalia a resposta linfocitária imune a antígenos inespecíficos do paciente. Dessa forma, a ausência de resposta dos linfócitos estimulados por antígenos de *M. tuberculosis* pode ser interpretado como 'verdadeiro negativo' (quando controle positivo do teste for reagente), ou como 'indeterminado' (quando controle positivo do teste for negativo, o que significa resposta linfocitária deficiente do paciente, não sendo possível interpretar corretamente, nesses casos, o resultado do teste). O TST negativo não permite a interpretação distinta entre uma resposta anérgica do paciente (correspondendo ao resultado indeterminado do IGRA) e uma resposta 'verdadeiramente negativa' (correspondendo ao resultado negativo do IGRA). A possibilidade de identificação dos pacientes anérgicos na população de pacientes imunodeprimidos é de extrema importância; estima-se que até 10 a 20% desses indivíduos apresentem resultado de IGRA indeterminado (SESTER ET AL. 2014).

Existem vários estudos demonstrando a superioridade do IGRA em relação ao TST como preditor do risco de desenvolvimento de TB (DIEL ET AL. 2012; ABUBAKAR ET AL. 2018). Receptores de TOS também se beneficiam do uso do IGRA no diagnóstico de ILTB, quando comparados ao uso do TST (KIM ET AL., 2011; KIM ET AL. 2015).

Vantagem adicional do IGRA em relação ao TST é a sua realização em uma única visita do paciente ao serviço de saúde, comparado a necessidade de duas visitas para a realização do TST (uma para aplicação intradérmica do ppd e uma segunda visita para a leitura da reação intradérmica após 48 – 72 horas). Essa dificuldade logística impõe uma alta taxa de não retorno do paciente para a leitura correta do teste, estimada em torno de 15 a 20% em alguns serviços.

A ampliação do uso de IGRA para o diagnóstico da ILTB nos pacientes transplantados de órgãos sólidos pode facilitar o acesso a uma importante ferramenta diagnóstica, de mais fácil uso e interpretação quando

comparado ao TST, melhorando, assim, a cultura de investigação e tratamento da ILTB no paciente imunodeprimido, uma prática clínica de extrema relevância para se alcançar as metas do Plano Nacional pelo fim da TB como problema de saúde pública.

Dessa forma, a ABTO vem posicionar-se favoravelmente à ampliação do uso do Teste de Liberação de Interferon-gama para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas ou candidatos e receptores de transplantes de órgãos sólidos.

Referências consultadas:

Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2ª edição atualizada. 2019. Disponível em https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2021/04/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf Acessado em 27.09.2022.

Secretaria de Vigilância da Saúde. Ministério da Saude. Boletim Epidemiológico. Número Especial / Mar. 2022. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-marco-2022.pdf> Acessado em 27.09.2022.

World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2021. Disponível em <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> Acessado em 27.09.2022.

World Health Organization (WHO). Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018. Disponível em <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acessado em 27.09.2022.

Referências citadas no documento:

Abubakar I, Drobniewski F, Southern J, et al; PREDICT Study Team. Prognostic value of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a

prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Oct;18(10):1077-1087. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30355-4.

Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest*. 2012 Jul;142(1):63-75. doi: 10.1378/chest.11-3157.

Kim SH, Lee SO, Park JB, et al. A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of a T-cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011 Sep;11(9):1927-35. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03625.x.

Kim SY, Jung GS, Kim SK, Chang J, Kim MS, Kim YS, Kang YA, Joo DJ. Comparison of the tuberculin skin test and interferon- γ release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection before kidney transplantation. *Infection*. 2013 Feb;41(1):103-10. doi: 10.1007/s15010-012-0291-0.

Marques ID, Azevedo LS, Pierrotti LC, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in kidney transplant recipients in Brazil: a report of the last decade. *Clin Transplant*. 2013 Mar-Apr;27(2):E169-76. doi: 10.1111/ctr.12077.

Santoro-Lopes G, Subramanian AK, Molina I, Aguado JM, Rabagliatti R, Len O. Tuberculosis Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients and Donors. *Transplantation*. 2018 Feb;102(2S Suppl 2):S60-S65. doi: 10.1097/TP.0000000000002014.

Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, et al; TBNET. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Nov 15;190(10):1168-76. doi: 10.1164/rccm.201405-0967OC.

Viana LA, Cristelli MP, Santos DW, et al. Influence of epidemiology, immunosuppressive regimens, clinical presentation, and treatment on kidney transplant outcomes of patients diagnosed with tuberculosis: A retrospective cohort analysis. *Am J Transplant*. 2019 May;19(5):1421-1431. doi: 10.1111/ajt.15220.