












Relato de experiência

Implantação da rede laboratorial para realização do ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA) para detecção de tuberculose latente no Estado de São Paulo: primeiros passos e desafios

Implementation of the laboratory network to carry out the interferon-gamma release assay (IGRA) to detect latent tuberculosis in the State of Sao Paulo: first steps and challenges

Marisa Ailin Hong^[1], Paula Ordonhez Rigato^[1], Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso^[2], Marjorie de Assis Golim^[3], Andréia Moreira dos Santos Carmo^[4], Andrea Gobetti Coelho Bombonatte^[5], Beatriz Gomes Carreira Sartori^[6], Claudio Sousa Soares^[7], Paulo Inácio da Costa^[8], Lucilene Tenorio Bezerra Garcia^[9], Francisco Hideo Aoki^[10], Noemia Orii Sunada^[11], Amanda Maria de Jesus Bertani^[12], Erica Chimara^[13]

^[1]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz, Centro de Imunologia, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[2]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Centro de Vigilância Epidemiológica, Programa Estadual de Controle de Tuberculose, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[3]Universidade Estadual Paulista, Hospital das Clínicas de Botucatu, Laboratório de Biotecnologia Aplicada, Botucatu, São Paulo, Brasil

^[4]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz, Centro de Laboratório Regional de Santo André, Santo André, São Paulo, Brasil

^[5]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz, Centro de Laboratório Regional de Santos, Santos, São Paulo, Brasil

^[6]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz, Centro de Laboratório Regional de Bauru, Bauru, São Paulo, Brasil

^[7]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Centro de Treinamento e Referência em DST/AIDS-SP, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[8]Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, São Paulo, Brasil

^[9]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Instituto Clemente Ferreira, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[10]Universidade de Campinas, Hospital das Clínicas, Laboratório de Pesquisa em HIV/Aids, Hepatites Virais e Doenças Emergentes, Campinas, São Paulo, Brasil

^[11]Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, LIM 56-Hospital das Clínicas, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[12]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz, Centro de Bacteriologia, Núcleo de Doenças Entéricas e Patógenos Especiais, São Paulo, São Paulo, Brasil

^[13]Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz, Centro de Bacteriologia, Núcleo de Tuberculose e Micobacterioses, São Paulo, São Paulo, Brasil

Autor para correspondência

Erica Chimara

E-mail: erica.chimara@ial.sp.gov.br

Instituição: Instituto Adolfo Lutz (IAL)

Endereço: Avenida Dr. Arnaldo, 351, 9º andar, CEP: 01246-902. São Paulo, São Paulo, Brasil

Como citar

Hong MA, Rigato PO, Lindoso AABP, Golim MA, Carmo AMS, Bombonatte AGC, Sartori BGC, Soares CS, Costa PI, Garcia LTB, Aoki FH, Sunada NO, Bertani AMJ, Chimara E. Implantação da rede laboratorial para realização do ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA) para detecção de tuberculose latente no Estado de São Paulo: primeiros passos e desafios. BEPA, Bol. epidemiol. paul. 2023; 20: e38785.

doi: <https://doi.org/10.57148/bepa.2023.v.20.38785>

Primeira submissão: 09/11/2022 • Aceito para publicação: 12/04/2023 • Publicação: 06/06/2023

Editora-chefe: Regiane Cardoso de Paula

Resumo

A tuberculose (TB) continua sendo um grande desafio para a saúde pública mundial e, para um controle eficiente, também é essencial identificar pessoas com tuberculose latente (ILTB). O ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA), incorporado pelo SUS em 2021, permitirá ampliar o diagnóstico de ILTB, em complemento à prova tuberculínica. Para essa implantação, as coordenações do Programa Estadual e da Rede de Laboratórios de TB/SP iniciaram a identificação de executores do IGRA a partir da rede de laboratórios de TB e/ou CD4, para verificar possíveis barreiras para implantação do teste. Foram avaliados os insumos e os profissionais para execução do ensaio, a infraestrutura laboratorial e a disponibilidade de equipamentos. Dez laboratórios avaliaram amostras de sangue total com o *kit* QuantiFERON®-TB Gold Plus e relataram sua experiência quanto à logística de amostras, execução do ensaio e liberação de laudos. Para otimizar o exame, a coleta ocorreu em tubos heparinizados (sódio ou lítio). Foi sugerida a logística da rede de laboratórios de CD4, que foi utilizada por 20% dos laboratórios participantes, enquanto 50% optaram pelo agendamento. Não foram reportadas dificuldades na liberação de laudo. Dois laboratórios avaliaram o número de células T CD4+ prévio e no momento do IGRA, observando diferença em 10% dos pacientes, fator que pode ser relevante na análise do resultado. Ao todo, foram analisadas 383 amostras, 81 (21,1%) reagentes, 297 (77,5%) não reagentes e cinco (1,3%) indeterminados. Foi observada grande variação de positividade (3,6-50,0%) entre os laboratórios, provavelmente devido à população atendida. Apesar dos desafios encontrados, consideramos que a taxa média de positividade (~20%) sugere que a oferta do IGRA na rede pública possibilitará o aumento do diagnóstico de ILTB e melhor controle da TB.

Palavras-chave: tuberculose latente, interferon-gama, implantação.

Introdução

A tuberculose (TB) continua representando um dos maiores desafios em saúde pública mundial.¹ A Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou em 2014 a estratégia END TB, que pretende acabar com a epidemia da TB até 2035.² Para que todos os esforços no controle da TB possam ser eficientes, além de tratar os pacientes diagnosticados com TB ativa, é essencial identificar os pacientes com tuberculose latente (ILTB), que se caracteriza por resposta imune celular específica aos antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB).

A incorporação do IGRA pelo SUS em 2021 (Portaria n. 50, DOU n. 217, de 13/11/2020) teve por objetivo viabilizar mais uma ferramenta para o diagnóstico da ILTB, como teste adicional à prova tuberculínica (PT), já realizada no país. Nesse primeiro momento, as populações definidas para pesquisa de tuberculose latente com o IGRA foram: pacientes infectados pelo HIV-1 com número de células T CD4+ superior a 350 células/mm³, candidatos a transplantes de órgãos sólidos e crianças em contato com caso de TB ativa.

O IGRA é considerado um ensaio mais específico que a PT, pois contém apenas antígenos de MTB,^{3,4} enquanto a PT contém antígenos de MTB, que estão presentes na vacina BCG e em outras micobactérias.⁵ A realização de um ensaio mais específico evita tratar indivíduos com resultados falsos positivos na PT, considerando que o tratamento para TB envolve fármacos que podem causar muitos efeitos adversos. O IGRA é um ensaio *in vitro* que exige apenas uma visita do paciente para coleta do sangue, enquanto a PT necessita de uma visita para aplicação e uma para a leitura, e muitos pacientes não retornam para realizar a leitura.

O diagnóstico da ILTB é essencial para o tratamento preventivo dos portadores de ILTB antes desses casos evoluírem para a TB ativa.⁶ No entanto, para que o teste seja implantado de forma plena, é necessário ter uma infraestrutura laboratorial e profissionais treinados. A realização e a oferta do IGRA na rede pública, em complemento ao PT, permitirão o aumento do diagnóstico de ILTB e, conseqüentemente, do tratamento e redução dos infectados que poderiam evoluir para TB ativa.

A presente avaliação em serviço teve por objetivo identificar possíveis barreiras para implantação e realização do IGRA (QuantIFERON®-TB Gold Plus, Qiagen) na rede pública de laboratórios de diagnóstico no estado de São Paulo.

Metodologia

Os laboratórios públicos das redes de TB e CD4 foram contatados pelas coordenadoras das redes laboratoriais de TB e CD4 e do programa de Controle de TB do estado de São Paulo

para verificar a viabilidade de participação no projeto. Os laboratórios que aceitaram participar responderam um questionário fornecendo informações sobre infraestrutura, manutenção e equipe. Após treinamento remoto pela empresa Qiagen, os laboratórios receberam kits para avaliar 44 amostras utilizando QuantiFERON®-TB Gold Plus (QTF®-Plus, Qiagen, Alemanha) e elaboraram relatório com os resultados e avaliações dos quesitos de infraestrutura laboratorial, logística de transporte de amostras, execução dos testes e liberação de laudos.

A avaliação foi realizada por 10 laboratórios que fazem parte das redes de diagnóstico de TB e/ou CD4, sendo utilizada toda a infraestrutura já disponível para os exames de mesma natureza praticados para outros agravos, o que permitiu a realização dos testes sem necessidade de aquisições nem de alterações de fluxos.

As amostras de sangue total utilizadas para avaliação foram coletadas de pacientes que atendiam à determinação de população-alvo estabelecida pelo Ministério da Saúde⁷ para realização do IGRA, a saber: pessoas vivendo com HIV (contagem de CD4+ acima de 350 células/mm³); crianças (entre 2 e 10 anos) em contato com casos de tuberculose ativa e indivíduos candidatos a transplante de célula-tronco.

Os ensaios foram realizados seguindo as recomendações do fabricante (Qiagen, Alemanha). Nas unidades que possuíam o tubo com heparina sódica (9mL), o sangue total foi coletado. Alguns laboratórios coletaram as amostras diretamente nos tubos teste. As amostras foram enviadas para os laboratórios executores (Tabela 1).

Tabela 1. Laboratórios executores selecionados para a avaliação, de acordo com o município.

Site	Laboratório	Município
8	Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Unesp <i>Campus</i> Araraquara	Araraquara
4	Centro de Laboratório Regional de Bauru, Instituto Adolfo Lutz	Bauru
2	Laboratório de Biotecnologia Aplicada – HC Botucatu/Unesp	Botucatu
9	Laboratório de Pesquisa em HIV/Aids, Hepatites Virais e Doenças Emergentes – HC/Unicamp	Campinas
5	Centro de Laboratório Regional de Santo André, Instituto Adolfo Lutz	Santo André
1	Centro de Laboratório Regional de Santos, Instituto Adolfo Lutz	Santos
6	Centro de Imunologia, Instituto Adolfo Lutz	São Paulo
10	Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids	São Paulo
7	Instituto Clemente Ferreira	São Paulo
3	LIM 56 – HC/FMUSP	São Paulo

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Após homogeneização por 5 minutos, 1 mL de sangue total foi repassado para cada um dos quatro tubos do *kit* (Nil, TB1, TB2 e Mitógeno) e incubado a 37°C por 16 a 24 horas. Depois desse tempo, os tubos foram centrifugados e os plasmas coletados foram mantidos refrigerados ou a -20°C até a execução do ELISA, conforme orientação do fabricante. Os níveis de IFN- γ foram quantificados utilizando interpolação da densidade ótica (DO) da amostra na curva padrão (curva de quatro pontos). Os resultados quantitativos de IFN- γ foram gerados utilizando o programa de análise específico para o *kit* QuantiFERON®-TB Gold Plus, conforme instruído pelo fabricante. O programa realiza análise de controle de qualidade do ensaio, gera uma curva padrão e por interpolação nessa curva; os resultados de densidade ótica (DO) são convertidos em unidades internacionais por mililitro (UI/mL), provendo resultados qualitativos (reagente, não reagente ou indeterminado) e quantitativos.

Resultados

A avaliação do questionário dos dez laboratórios participantes demonstrou que dois já realizavam o teste IGRA desde 2014, 90% dos laboratórios possuíam infraestrutura para realizar o teste e nenhum laboratório teve dificuldade na execução do teste após treinamento dos profissionais. Dez por cento dos laboratórios fizeram adequações simples, como a utilização de equipamentos no sistema multiusuário.

Todos os laboratórios reportaram que a estratégia de realizar reuniões com as unidades assistenciais para esclarecimentos sobre a realização do teste, tipo de coleta e fluxo de encaminhamento de amostras foi imprescindível para o bom andamento do projeto.

A utilização de um formulário padronizado para solicitação do exame foi apontada como necessidade para obter todas as informações relevantes para a realização do teste IGRA. Diante dessa dificuldade, foi criada uma ficha de solicitação ([Figura 1](#)), aprimorada com as informações que os laboratórios executores sugeriram, até que houve consenso sobre a completude da ficha. Dessa forma, foi elaborada a ficha de solicitação de IGRA, que está sendo utilizada pela rede do estado de São Paulo.

Figura 1. Ficha de solicitação de exame IGRA elaborada com base nos dados necessários para finalizar e avaliar o resultado do teste.

SOLICITAÇÃO PARA EXAME DE TUBERCULOSE LATENTE - IGRA-TB		
INSTITUIÇÃO SOLICITANTE:		MUNICÍPIO:
INFORMAÇÕES BÁSICAS		
NOME COMPLETO:		
SEXO: () MASCULINO () FEMININO	DATA NASC:	
CIDADE NASCIMENTO:	UF:	
IDENTIDADE:	CPF:	
CARTÃO NACIONAL DE SAÚDE – CNS:		
GESTANTE: () SIM () NÃO	IDADE GESTACIONAL:	SEMANAS
TELEFONE USUÁRIO:	PRONTUÁRIO:	
NOME DA MÃE / RESPONSÁVEL:	CPF:	
ENDEREÇO:		
NO.	COMPLEMENTO:	BAIRRO:
CIDADE DE RESIDÊNCIA:	UF:	
JUSTIFICATIVA DO PROCEDIMENTO / SOLICITAÇÃO		
() CRIANÇAS CONTACTANTES DE CASOS DE TUBERCULOSE ATIVA		
() PESSOAS CANDIDATAS A TRANSPLANTE		
() PESSOAS VIVENDO COM HIV (PV-HIV) COM CONTAGEM DE LINFÓCITOS T-CD4+ > 350 CÉLULAS/MM ³		
DATA DO ÚLTIMO CD4:	VALOR DO ÚLTIMO CD4:	
() OUTROS:		
DADOS DA COLETA DA AMOSTRA / MATERIAL:		
() SANGUE TOTAL EM TUBOS CONTENDO HEPARINA		
DATA DA COLETA:	HORA DA COLETA:	
() PLASMA CONGELADO		
DATA DA INCUBAÇÃO:	HORA DA INCUBAÇÃO:	
DATA DA COLETA DO PLASMA:	HORA DA COLETA DO PLASMA:	
ARMAZENADO A: () 2 ^o -8 ^o C () -20 ^o C		
DADOS DO PROFISSIONAL SOLICITANTE:		
NOME DO PROFISSIONAL:	CONSELHO N ^o :	
DATA DA SOLICITAÇÃO:	ASSINATURA E CARIMBO:	

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

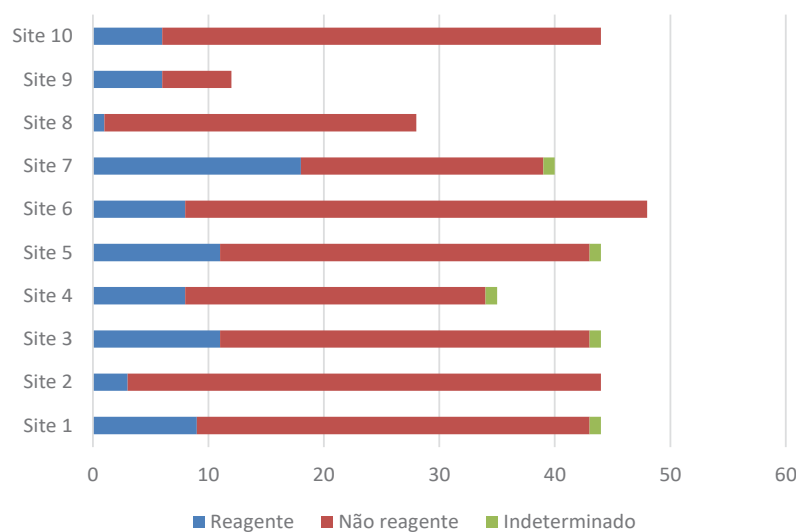
A estratégia de coleta em tubo com anticoagulante heparina sódica ou lítica foi recomendada para minimização de erros de coleta e perda de tubos de teste QuantiFERON® Plus (QTF®-Plus). A primeira etapa do teste é realizada no conjunto de tubos QTF®-Plus, composto de quatro tubos contendo ou não antígenos de MTB. Para esse conjunto é recomendada a incubação de no mínimo 800 µL e máxima de 1.200 µL de sangue total em cada tubo. A obtenção desse volume exigido para cada tubo teste requer flebotomistas experientes, para os casos em que a coleta de sangue deve ser realizada diretamente nos tubos do *kit*. Um dos laboratórios, que já realizava o teste para fins de pesquisa, apontou que o tempo de coleta do sangue utilizando os quatro tubos teste variou de 10 a 15 minutos, enquanto a coleta em tubo único leva menos de dois minutos. No entanto, a disponibilidade e a aquisição dos tubos contendo heparina apresentaram-se como as maiores barreiras para implantação do exame na rede de serviço público.

A logística de entrega de amostras biológicas foi facilitada para as unidades (20%) que utilizaram o fluxo de amostras já estabelecido para o exame de imunofenotipagem de células T CD4+ em pacientes infectados por HIV-1, mas 50% recomendam que o teste seja feito por agendamento e preferencialmente junto ao exame CD4 para facilitar o fluxo.

Dois laboratórios detectaram que existe diferença entre o último resultado de CD4 registrado e o número dessas células no dia da coleta do IGRA. Vale ressaltar que, para pacientes infectados por HIV-1, é recomendado que o IGRA seja realizado apenas quando o número de células T CD4+ for superior ou igual a 350 células/mm³. Abaixo desse valor, há maior probabilidade de resultados falsos negativos no IGRA. Diante dessa dificuldade, um dos laboratórios participantes selecionou pacientes infectados por HIV-1 que apresentavam CD4 acima de 350 células/mm³ no último exame, independente da data de realização e, no dia da coleta da amostra para o teste IGRA, foi realizada nova quantificação de CD4 para avaliar a atual condição imunológica dos pacientes. Entre os 50 pacientes avaliados, seis (12%) apresentaram valores de CD4 abaixo de 350 células/mm³ no dia do teste IGRA, embora apresentassem na última quantificação de CD4 valores superiores a 350 células/mm³, e, portanto, ficaram fora dos critérios estabelecidos pelo MS e foram excluídos da análise geral.

Foram realizados 383 testes IGRA, visto que algumas unidades tiveram dificuldades na captação de pacientes para realizar os 44 testes previstos para cada unidade. No total, 81 (21,1%) testes apresentaram resultado reagente, 297 (77,5%) não reagente e cinco (1,3%) indeterminado, todos realizados a partir de amostras biológicas das populações recomendadas para realização do IGRA pelo MS (Gráfico 1). Houve grande variação de positividade (3,6-50%) entre os laboratórios executores devido à heterogeneidade das populações atendidas por laboratório.

Gráfico 1. Resultados qualitativos obtidos nos testes IGRA, de acordo com o laboratório em que foram realizados.



Fonte: elaborada pelo próprio autor.

A coleta e a execução programada dos testes comprovaram ser a estratégia mais adequada para otimizar toda a cadeia de processamento das amostras, desde a coleta até a execução do teste.

Os laudos foram liberados em modelo desenvolvido pelo grupo técnico (Figura 2), que incluiu o resultado qualitativo e quantitativo de forma clara e objetiva, de acordo com a avaliação realizada.

Figura 2. Modelo de laudo desenvolvido pela equipe, de acordo com as necessidades de dados para conclusão do teste IGRA.

NOME:		IDADE:		REGISTRO:	
SEXO:					
UNIDADE SOLICITANTE:					
<hr/>					
Material coletado em:					
Material utilizado: Plasma					
Método: IMUNOENSAIO					
<hr/>					
Resultado:					
Controle Negativo (CN, tubo Nil)				UI/mL	
Antígeno de <i>M. tuberculosis</i> (TB1, tubo 1)				UI/mL	
Antígeno de <i>M. tuberculosis</i> (TB2, tubo 2)				UI/mL	
Controle Positivo (CP, tubo mitógeno)				UI/mL	
<hr/>					
Liberado por:					
data:					
<hr/>					
(1) REAGENTE: resultado com valor de (TB1-CN) ou (TB2-CN) igual ou maior que 0,35 UI/mL e CN menor que 8,0 UI/mL					
(2) NÃO-REAGENTE: resultado com valor de (TB1-CN) menor que 0,35 UI/mL e CN menor que 8,0 UI/mL					
(3) INDETERMINADO: resultado com valor de (TB1 -CN) ou (TB2-CN) menor que 0,35 UI/mL e CN igual ou maior que 8,0 UI/mL					
NOTAS:					
(1) Resultado de teste REAGENTE é compatível com infecção causada por espécies do complexo <i>M. tuberculosis</i> , mas não permite diferenciar infecção latente de doença tuberculose ativa.					
(2) O teste NÃO apresenta reação cruzada em indivíduos vacinados com BCG.					
(3) O teste pode apresentar resultado REAGENTE em caso de infecção por <i>M. kansasii</i> , <i>M. szulgai</i> ou <i>M. marinum</i> .					
<hr/>					

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Discussão

O manejo da infecção por TB por meio de seu diagnóstico e tratamento tem sido a principal estratégia para a eliminação da TB.⁸ A implantação de um teste mais sensível para detecção da infecção latente representa uma ferramenta mais acurada para atingir esse objetivo.

Apesar do teste IGRA possuir a vantagem de oferecer um resultado rápido sem a necessidade de o paciente retornar, erros associados à coleta, ao acondicionamento e ao

transporte de amostra ou à execução e à interpretação dos resultados podem diminuir a acurácia do teste.⁹

Um ponto importante a ser considerado é a necessidade de utilizar uma amostra de sangue recém-coletada, o que torna o transporte por grandes distâncias um grande gargalo, devido ao tempo e à temperatura de transporte. Três laboratórios apontaram a distância como um problema para manter a qualidade da amostra. Em uma avaliação realizada em quatro laboratórios no Brasil, os autores mostraram desafios operacionais e logísticos na realização do teste IGRA.⁹ O tempo e a temperatura de transporte da amostra foram apontados como variáveis que podem influenciar diretamente a qualidade do resultado, desafios estes encontrados na presente avaliação.

Diante dos resultados de imunofenotipagem de células TCD4+ realizados concomitantemente ao teste IGRA, percebe-se a relevância da avaliação pareada, visto que pacientes com histórico de último valor de CD4 acima de 350 células/mm³ na realidade estavam abaixo desse valor. Assim, seria importante que o Ministério da Saúde, em conjunto com os programas de TB e HIV, reavaliasse os critérios vigentes,¹⁰ permitindo a realização concomitante do IGRA e a quantificação de CD4 para pacientes HIV-1(+) que têm indicação de investigação de ILTB.

Metade dos laboratórios reportou baixa adesão dos médicos na solicitação do exame. A hipótese apontada foi a falta de conhecimento anterior à avaliação sobre a importância do teste IGRA e também de quais populações seriam atendidas. Sendo assim, será fundamental que programas de educação e divulgação sejam elaborados para difundir essa nova ferramenta disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

Conclusão

Considerando a experiência obtida no presente estudo, os principais pontos a serem considerados para implantação bem-sucedida da rede laboratorial são: alinhamento de uma logística adequada em relação ao tempo entre a coleta, transporte e chegada do sangue até o laboratório executor, principalmente quando se tratar de unidades de saúde distantes; aquisição dos tubos de heparina sódica para coleta de sangue; e treinamento de equipe profissional para solicitação, coleta e execução do teste.

Esta avaliação mostrou a importância da capacitação de uma rede de laboratórios com infraestrutura disponível. A elevada positividade sugere que a utilização desse teste possibilitará a maior detecção de ILTB. Desafios em relação à logística de envio das amostras entre as unidades e laboratórios executores foram encontrados e já estão sendo solucionados. Outro desafio é a aquisição dos tubos de coleta contendo heparina lítica ou sódica. Estes e

outros desafios estão sendo discutidos em âmbito estadual para completa implantação da REDE IGRA-SP.

Agradecimentos

Esta avaliação recebeu o apoio da empresa Qiagen, que forneceu os *kits* e todo o suporte técnico-científico para sua execução. Agradecemos a todas as Unidades de Saúde, aos profissionais que prontamente auxiliaram os laboratórios na coleta e orientação do teste. O trabalho foi executado com auxílio do Grupo Técnico de Implantação do IGRA-SP: Ivy de Jesus Alves, Akemi Oshiro Guirelli, Maria Cecília Cergole Novella, Aline Márcia Marques Braz, Luciana da Silva Ruiz Menezes, Luciene H. D. Daltin, Karina Alves de Oliveira, Lenice do Rosario de Souza, José Eduardo Rodrigues Martins, Erika Gakiya, Tatiana Mitiko Kanashiro, Maíra Pedreschi Marques Baldassin, Maria Amélia Monteiro, Daniel Rocha Lopes, Elizete Isabel Briquesi, Denise do Socorro da Silva Rodrigues, Marisa Aparecida Cairiac Nunes, Eloise Trostdorf Monteiro Filardi, Mariângela Ribeiro Resende, Rodrigo Nogueira Angerami, Márcia Teixeira Garcia, Manuel Vicente Carminitti Feiteiro, Jaqueline Bezerra Shimizu Mores, Marcina Garcia, Michele de Freitas Neves Silva, Nanci Michele Saita Santos, Nathália Antonio de Oliveira Velasco e Mylva Fonsi.

Referências

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 (Resolution WHA67.1, Agenda item 12.1) Geneva: World Health Organization; 2014, [acesso em 29 setembro 2022]. Disponível em: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R1-en.pdf.
3. Harboe M, Oettinger T, Wiker HG, Rosenkrands I, Andersen P. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in Mycobacterium tuberculosis and virulent Mycobacterium bovis and for its absence in Mycobacterium bovis BCG. Infect Immun. 1996; 64:16-22.
4. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet. 2000; 356:1099-104.
5. Cho YS, Dobos KM, Prenni J, Yang H, Hess A, Rosenkrands I et al. Deciphering the proteome of th in vivo diagnostic reagent "purified protein derivative" from Mycobacterium tuberculosis. Proteomics. 2012; 12:979-91.1.
6. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde, 2018.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria SCTIE/MS n. 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. [acesso em 01 outubro 2022]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2020/prt0050_13_11_2020.html.
8. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1. Prevention: tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
9. Costa AG, Carvalho BKS, Araújo-Pereira M, Ibiapina NS, Spener-Gomes R, Souza AB et al. Lessons Learned from Implementation of an Interferon Gamma Release Assay to Screen for Latent Tuberculosis Infection in a Large Multicenter Observational Cohort Study in Brazil. Microbiol Spectr. 2021; Dec 22;9(3): e0116321.
10. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. p. 412.

Contribuição dos autores

Marisa Ailin Hong: concepção do projeto de pesquisa, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica do manuscrito e aprovação da versão a ser publicada. Paula Ordonhez Rigato: análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica do manuscrito e aprovação da versão a ser publicada. Ana Angélica B. Portela Lindoso: concepção do projeto de pesquisa, análise e interpretação dos dados e revisão crítica do manuscrito. Marjorie de Assis Golim: análise e interpretação dos dados. Andréia Moreira dos Santos Carmo: análise e interpretação dos dados. Andrea Gobetti Coelho Bombonatte: análise e interpretação dos dados e revisão crítica do manuscrito. Beatriz Gomes Carreira Sartori: análise e interpretação dos dados. Claudio Sousa Soares: análise e interpretação dos dados. Paulo Inácio da Costa: análise e interpretação dos dados. Lucilene Tenorio Bezerra Garcia: análise e interpretação dos dados. Francisco Hideo Aoki: análise e interpretação dos dados. Noemia Orii Sunada: análise e interpretação dos dados. Amanda Maria de Jesus Bertani: revisão crítica do manuscrito. Erica Chimara: concepção do projeto de pesquisa, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica do manuscrito e aprovação da versão a ser publicada.

Aprovação dos autores

Os autores participaram efetivamente do trabalho, aprovam a versão final do manuscrito para publicação e assumem total responsabilidade por todos os seus aspectos, garantindo que as informações sejam precisas e confiáveis.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse de natureza política, comercial e financeira no manuscrito.

Financiamento

Os autores declaram que não houve fontes de financiamento.