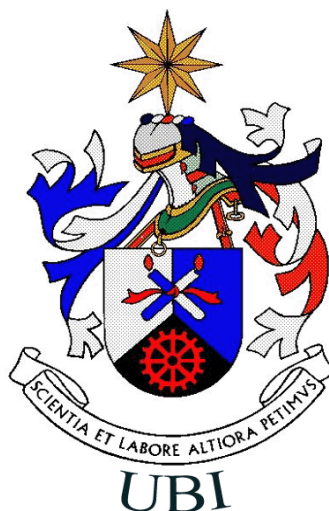


Universidade da Beira Interior
Faculdade de Ciências da Saúde



**APLICABILIDADE DOS TESTES IGRA NO DIAGNÓSTICO
DA TUBERCULOSE LATENTE**

Por

HUGO EDUARDO SÁ PEREIRA COUTINHO

Orientadora

Dra. Aurora Maria Gomes Silva Carvalho

Co-orientador

Professor Doutor Miguel Castelo-Branco Craveiro de Sousa

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

2014

Dissertação apresentada por *Hugo Eduardo Sá Pereira Coutinho* para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina

Realizada sob a orientação científica da Sra. Dra. *Aurora Maria Gomes Silva Carvalho*, Médica Pneumologista a exercer funções no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho e no Centro Diagnóstico Pneumológico de Vila Nova de Gaia.

E a co-orientação do Sr. Professor Doutor *Miguel Castelo-Branco Craveiro de Sousa*, Professor Catedrático da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

DECLARAÇÃO

Declaro que esta dissertação é resultante da minha investigação pessoal e independente. O seu conteúdo é original e todas as fontes consultadas estão devidamente mencionadas no texto e na bibliografia.

Mais declaro, que esta dissertação não foi aceite em qualquer outra instituição, nem está a ser apresentada para obtenção de um outro grau para além daquele a que diz respeito.

O Candidato,



Covilhã, Maio de 2014

Declaro que, tanto quanto me foi possível verificar, a dissertação em causa resulta da investigação pessoal e independente do candidato.

A Orientadora,



Maio de 2014

O Co-orientador,



Maio de 2014

“If you’re trying to achieve, there will be roadblocks. I’ve had them; everybody has had them. But obstacles don’t have to stop you. If you run into a wall, don’t turn around and give up. Figure out how to climb it, go through it, or work around it.”

Michael Jordan

AGRADECIMENTOS

Apesar de esta dissertação ser um trabalho individual, é certo que a sua realização não seria possível sem o apoio, dedicação e amizade de várias pessoas às quais deixo aqui o meu sincero agradecimento.

À Faculdade de Ciências da Saúde, Instituição à qual devo a minha formação em Medicina e transformou a cidade da Covilhã na minha segunda casa.

À Dra. Aurora Carvalho, minha orientadora, pela competência científica e acompanhamento, pela generosidade revelada ao longo deste ano, assim como pelas críticas, correcções e sugestões relevantes feitas durante a orientação.

Ao Professor Miguel Castelo-Branco pela sua disponibilidade para responder prontamente a todas as questões que se levantaram ao longo deste trabalho.

Aos profissionais do Laboratório do CDP do Porto, Dra. Clara Morais, Dra. Sofia Santos e Dr. Marco Silva por todo o apoio prestado no estudo efectuado.

À Ana Paula Servo pela disponibilidade e amizade demonstrada e por todo o imprescindível apoio informático prestado.

Aos meus amigos que tornam os fins de semana no Porto muito especiais. O Quaresma, o Fábio, o Ivo, o Moita, o Zé Almeida, o Vitor, o Gustavo e o Zé Miguel que embora longe estão sempre presentes e todos os outros que apesar de não estarem aqui mencionados, são também muito importantes.

Aqueles que começaram por ser chamados de “colegas” mas que a pouco e pouco se foram revelando mais do que isso e de uma ou outra forma, fizeram parte da minha vida ao longo destes anos na Covilhã. Todos eles sabem quem são, no entanto tenho que mencionar em especial a Catarina e o Carlos. Grande parte do que sou devo a vocês.

À Joana que desde há um ano me acompanha em todos os momentos, fazendo com que cada dia seja ainda mais feliz.

A toda a minha família, aos meus avós, em especial ao meu irmão pelas gargalhadas que vai provocando ao longo dos últimos quatro anos.

E por fim, aos meus pais pelo incessante apoio, preocupação, paciência, confiança, mas acima de tudo por serem como são e por estarem sempre presentes. Sem vocês nada disto seria possível.

RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa habitualmente causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Apesar do agente etiológico da TB ter sido isolado em 1882, esta doença continua a constituir um importante problema de saúde pública em vários países.

Em 1993 foi mesmo considerada como uma emergência global pela Organização Mundial de Saúde.

Em países de intermédia/baixa incidência, como é o caso de Portugal, a estratégia para a eliminação da TB implica não apenas o diagnóstico e o tratamento completo dos casos de doença activa mas também se reveste de grande importância a identificação e o tratamento dos casos de infecção tuberculose latente (ITBL).

Até há poucos anos o único teste utilizado no diagnóstico da ITBL era o teste de sensibilidade à tuberculina (TST).

Desde o ano 2001 e em Portugal desde 2007, começaram a ser utilizados outros testes, denominados “interferon gamma release assay” (IGRA).

Nesta dissertação é efectuada a análise epidemiológica da TB a nível mundial e em Portugal.

É abordado o interesse do diagnóstico dos casos elegíveis para tratamento da ITBL, fazendo-se referência comparativa entre os testes actualmente existentes - TST e IGRA.

São também analisados os resultados dos 7854 testes IGRA realizados no Laboratório de Micobacteriologia do Centro Diagnóstico Pneumológico do Porto, efectuados entre 1 de Janeiro de 2011 e 31 de Dezembro de 2013, em diferentes grupos populacionais, comparando-os com os resultados de TST prévio, avaliando-se o seu impacto na selecção de indivíduos elegíveis para tratamento da ITBL.

Da análise dos testes avaliados, no contexto de rastreio de contactos, concluímos que a realização dos testes IGRA, em conjunto com os TST, permitiu evitar 51,7% de tratamentos por ITBL no grupo dos contactos próximos e recentes e 67,1% nos profissionais de saúde.

Nos grupos de elevada vulnerabilidade como as crianças com idade inferior a 5 anos e os indivíduos infectados pelo VIH, foram elegíveis para tratamento por ITBL respectivamente 1,3% e 7,2%, que não o seriam se tivessem feito apenas o TST.

Palavras-chave: Tuberculose; Epidemiologia; Infecção Tuberculose Latente; Teste de Sensibilidade à Tuberculina; Teste IGRA.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious disease usually caused by *Micobacterium tuberculosis*. Although the ethiological agent of tuberculosis was isolated in 1882, this disease is still a major public health issue in many countries.

In 1993 it was even considered a global emergency by WHO.

In intermediate/low incidence countries, as is the case of Portugal, the strategy for the elimination of TB involves not only the diagnosis and complete treatment of active disease cases, but it is also important to identify and treat cases of latent tuberculosis infection (LTBI).

Until recently, the only test used in the diagnosis of LTBI was the tuberculin skin test (TST). Since 2001 and in Portugal since 2007, other tests began being used, namely “interferon gamma release assay” (IGRA).

In this dissertation, is made an epidemiological analysis of TB in Portugal and worldwide. The interest of the diagnosis of eligible cases for LTBI treatment is approached, by making a comparative reference between existing tests - TST and IGRA.

The results of the 7854 IGRA tests performed in the Micobacteriology Laboratory of Oporto Pulmonology Diagnostic Center, carried out from January 1, 2011 to December 31, 2013, in different population groups are analysed by comparing them with the results of previous TST, evaluating their impact on the selection of eligible individuals for LTBI treatment.

From the analysis of the tests evaluated in the context of contact tracing, we conclude that the IGRA tests in conjunction with TST, avoided 51,5% of treatments for LTBI in the group of recent and close contacts and 67,1% in healthcare professionals.

In groups with high susceptibility as are the cases of children under 5 years old and people infected with HIV, 1,3% and 7,2% were eligible for LTBI treatment respectively, more than would be if they had just made the TST .

Keywords: Tuberculosis; Epidemiology; Latent Tuberculosis Infection; Tuberculin Skin Test; IGRA.

ÍNDICE

	Página
CAPITULO I - INTRODUÇÃO	1
CAPITULO II - METODOLOGIA	2
CAPITULO III - EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE	3
1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	3
2. DADOS HISTÓRICOS	3
3. TUBERCULOSE NO MUNDO	5
4. TUBERCULOSE NA EUROPA	8
5. TUBERCULOSE NA UNIÃO EUROPEIA	9
6. TUBERCULOSE EM PORTUGAL	10
6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	12
a) Sexo e Idade	12
b) País de Origem	12
c) Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana	13
d) Mortalidade	13
CAPITULO IV - INFECCÃO TUBERCULOSE LATENTE	14
1. DEFINIÇÃO	14
2. DIAGNÓSTICO	15
2.1 TESTE DE SENSIBILIDADE À TUBERCULINA	15
2.2 TESTES IGRA	16
3. RASTREIO	18
4. TRATAMENTO	18
CAPITULO V - AVALIAÇÃO COMPARATIVA ENTRE TESTE DE SENSIBILIDADE À TUBERCULINA E TESTE IGRA	20
1. OBJECTIVO	20
2. MATERIAL E MÉTODOS	20
3. RESULTADOS	24
3.1 IMUNOCOMPETENTES COM IDADE SUPERIOR A 5 ANOS - CONTACTOS PRÓXIMOS E RECENTES DE DOENTES COM TUBERCULOSE INFECCIOSA	24

a) Com vacinação BCG	24
b) Sem vacinação BCG	24
3.2 CRIANÇAS COM IDADE INFERIOR A 5 ANOS	25
3.3 IMUNODEPRIMIDOS - VIH POSITIVO	25
3.4 PROFISSIONAIS DE SAÚDE	26
a) Com vacinação BCG	26
b) Sem vacinação BCG	26
4. DISCUSSÃO	26
CAPITULO VI - CONCLUSÃO	30
BIBLIOGRAFIA	

LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura 1	Robert Kock	4
Figura 2	Países com maior número de casos de Tuberculose em 2012	6
Figura 3	Países com maior taxa de incidência de Tuberculose em 2012	6
Figura 4	Incidência de Tuberculose no Mundo em 2012	7
Figura 5	Taxa de mortalidade por Tuberculose no Mundo em 2012	7
Figura 6	Taxa de incidência de Tuberculose na Europa em 2011	8
Figura 7	Taxa de mortalidade por Tuberculose na Europa em 2011	9
Figura 8	Taxa de incidência de Tuberculose na União Europeia e no Espaço Económico Europeu em 2011	9
Figura 9	Taxa de incidência de Tuberculose, em Portugal, entre 1950 e 1997	10
Figura 10	Evolução da taxa de notificação e de incidência de Tuberculose em Portugal (2000-2012)	10
Figura 11	Evolução da incidência da Tuberculose em Portugal entre 2004 e 2012	11
Figura 12	Casos de Tuberculose notificados em Portugal em 2012 - Proporção por idade e sexo	12
Figura 13	Evolução dos casos de Tuberculose registados em Portugal, em cidadãos estrangeiros (2000-2012)	12
Figura 14	Proporção de casos de Tuberculose notificados em Portugal com serologia VIH conhecida (2002-2012)	13
Figura 15	Evolução do número total de casos de Tuberculose e do número de mortes ocorridas em Portugal durante o tratamento da doença (2000-2012)	13

Figura 16	Teste de Sensibilidade à Tuberculina	15
Figura 17	Teste IGRA - Antígenos específicos do <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	16
Figura 18	Fundamento da técnica do teste IGRA	20
Figura 19	Fase pré-analítica da técnica do Quantiferon®	21
Figura 20	Execução técnica do Quantiferon®	21
Figura 21	Distribuição por classes etárias dos indivíduos submetidos a testes IGRA no CDP do Porto	22

LISTA DE TABELAS

		Página
Tabela 1	Casos de Tuberculose notificados em Portugal no ano 2012	11
Tabela 2	Características dos testes IGRA e do TST	17
Tabela 3	Populações de risco para desenvolver ITBL e TB doença	18
Tabela 4	Esquemas de tratamento de ITBL; eficácia e nível de evidência científica	19
Tabela 5	Número de testes IGRA efectuados no CDP do Porto durante 3 anos (2011-2013)	22
Tabela 6	Distribuição por género da população avaliada	22
Tabela 7	Resultados dos testes IGRA	23
Tabela 8	Resultados comparativos TST/IGRA em indivíduos imunocompetentes com BCG	24
Tabela 9	Resultados comparativos TST/IGRA em indivíduos imunocompetentes sem BCG	24
Tabela 10	Resultados comparativos TST/IGRA em crianças com idade inferior a 5 anos	25
Tabela 11	Resultados comparativos TST/IGRA em imunodeprimidos (VIH+)	25
Tabela 12	Resultados comparativos TST/IGRA em profissionais de saúde	26
Tabela 13	Percentagem de discordância IGRA-/TST+ em imunocompetentes	26
Tabela 14	Percentagem de discordância IGRA+/TST- em crianças com menos de 5 anos de idade	27
Tabela 15	Percentagem de discordância IGRA+/TST- em indivíduos VIH+	28
Tabela 16	Percentagem de discordância IGRA-/TST+ em profissionais de saúde	29

LISTA DE ANEXOS

- Anexo 1** Formulário para requisição de teste IGRA
- Anexo 2** Interpretação do teste IGRA - Resultado Negativo
- Anexo 3** Interpretação do teste IGRA - Resultado Positivo

LISTA DE ACRÓNIMOS

ARSN	Administração Regional de Saúde do Norte
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
BK	Bacilo de Kock
CDP	Centro Diagnóstico Pneumológico
DGS	Direcção-Geral da Saúde
ECDC	European Center for Disease Prevention and Control
Hab	Habitantes
IGRA	Interferon-Gamma Release Assay
IFNγ	Interferão Gama
ITBL	Infecção Tuberculose Latente/Infecção Latente com <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Mt	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TB	Tuberculose
TNFα	Factor de necrose tumoral α
TST	Teste de Sensibilidade à Tuberculina/Teste Tuberculínico
UE	União Europeia
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

CAPITULO I

INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) continua a constituir um grave problema de saúde pública, progredindo sem controlo em muito países e regiões do mundo, apesar do seu agente etiológico ter sido isolado em 1882, dos múltiplos avanços científicos e tecnológicos que têm ocorrido e de ter tratamento eficaz.

Em 1993 foi mesmo considerada uma emergência global pela OMS.

No ano 2012 estima-se que tenham ocorrido no mundo 8,6 milhões de casos novos de TB e que um terço da população esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mt), podendo em qualquer altura desenvolver a doença.

Em Portugal, no mesmo ano, ocorreram 2399 casos novos, o que perfaz uma incidência de 22,8/100.000 hab., a mais elevada dos países da Europa Ocidental.

A estratégia para a eliminação da TB, em países como Portugal, passa não só pelo diagnóstico precoce e tratamento completo dos casos de doença activa, mas também é fundamental a identificação e o tratamento dos casos de Infecção Tuberculose Latente (ITBL). Neste estado a multiplicação do Mt no organismo é contida devido a uma resposta imunitária eficaz, não existindo qualquer manifestação clínica da doença nem possibilidade da sua transmissão.

A enorme quantidade de indivíduos com ITBL coloca um grande obstáculo à eliminação da TB, dado que o risco de progressão para doença activa é de cerca de 10%, sendo que um indivíduo com TB activa pode transmiti-la a 10-15 pessoas durante um ano.

Até 2001 o único teste disponível para detecção de ITBL foi o Teste de Sensibilidade à Tuberculina (TST). Embora tenha ficado provada a sua utilidade na prática clínica, apresenta baixa especificidade, principalmente em países com elevada taxa de vacinação com BCG.

Recentemente surgiram novos testes, os Interferon-Gamma Release Assay (IGRA), que medem o Interferão Gama (IFN γ) libertado pelas células T em resposta à estimulação com antígenos específicos do Mt.

Apesar da crescente evidência científica, continuam a verificar-se questões por solucionar, nomeadamente no que se refere a alguma discordância entre os resultados dos dois testes e a dificuldade em se obter um marcador biológico capaz de identificar quais os indivíduos “verdadeiramente” infectados que irão progredir para doença.

Com o objectivo de avaliar o impacto dos testes IGRA na selecção de indivíduos elegíveis para tratamento de ITBL, foi efectuado um estudo, no Laboratório de Micobacteriologia do CDP do Porto, em que foram analisados os resultados dos referidos testes, realizados durante 3 anos, em diferentes grupos populacionais, comparando-os com os resultados do TST.

CAPITULO II

METODOLOGIA

A metodologia utilizada nesta dissertação consistiu, inicialmente, numa recolha de informação nos sites da Direcção-Geral da Saúde, da Administração Regional de Saúde do Norte, da Sociedade Portuguesa de Pneumologia, da Organização Mundial de Saúde e da European Centre for Disease Prevention and Control.

Foi efectuada pesquisa de artigos científicos utilizando os motores de busca habituais e as bases de dados do PubMed e do UpToDate. As palavras-chave utilizadas foram: “tuberculose”, “epidemiologia da tuberculose”, “tuberculose em Portugal”, “tuberculose infecção latente”, “teste tuberculínico”, “testes IGRA” e “Quantiferon®-TB Gold”.

Posteriormente, procedeu-se à análise dos dados que constavam no “Formulário para requisição de Teste IGRA” (Anexo 1) no âmbito do Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose (Circular Informativa N.º 4/PNT de 11-2-2010 da DGS), relativos aos testes IGRA executados no Laboratório de Micobacteriologia do Centro Diagnóstico Pneumológico do Porto entre 1 de Janeiro de 2011 e 31 de Dezembro 2013.

Os dados obtidos foram informatizados num ficheiro Microsoft Excel e analisados utilizando o mesmo programa informático.

CAPITULO III

EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A Tuberculose (TB) é uma doença infecciosa, que se transmite de pessoa a pessoa, essencialmente por via aérea, através de partículas de 1 a 5 microns de diâmetro, lançadas para a atmosfera, através da tosse, espirro ou fala, por indivíduos que sofrem de doença activa dos pulmões ou das vias aéreas superiores ^[1].

É predominantemente causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mt) que pertence ao *Mycobacterium tuberculosis complex*, o qual também inclui o *Mycobacterium africanum* e *bovis* que, embora mais raramente, também podem causar a doença ^[2].

O pulmão é afectado em mais de 80% dos casos (TB pulmonar). Contudo o bacilo causador da doença pode atingir outros órgãos como a laringe, ossos, articulações, pele, intestinos, rins, o sistema nervoso e gânglios linfáticos (TB extra-pulmonar).

2. DADOS HISTÓRICOS

A TB tem estado presente desde épocas remotas até à actualidade, apesar dos enormes avanços científicos e tecnológicos que têm surgido.

Existem relatos da sua evidência em ossos humanos pré-históricos, encontrados na Alemanha e datados do ano 8000 A.C ^[3].

Em diversas civilizações antigas foi objecto de interpretações mais ou menos obscurantistas e sobrenaturais, tendo sido mesmo considerada como um castigo divino.

Foi Hipócrates que a considerou como uma doença natural, designando-a por tísica, que em grego significa emagrecimento, provavelmente por ser o sinal mais dominante da doença ou o que despertava mais atenção ^[4].

No século XVIII com o advento do estudo da anatomia e com a identificação de nódulos granulomatosos com forma de tuberculos, nas vísceras de vítimas da doença, esta passou a ser melhor compreendida, tendo recebido a sua denominação actual.

Em meados desse século, na Europa Ocidental, coincidindo com a Revolução Industrial que motivou enorme aglomeração de pessoas nos grandes centros urbanos e com o conseqüente agravamento das condições sanitárias e alimentares, a TB atingiu índices de mortalidade tão elevados (400 a 500 óbitos por 100000 habitantes por ano) que foi mesmo designada por Peste Branca (em contraponto à Peste Negra) ^[5].

Em 24 de Março de 1882, em Berlim, Robert Kock (Fig. 1), isolou pela primeira vez o agente causal da doença, o Mt, também denominado bacilo da tuberculose ou bacilo de Kock ^[4], oferecendo à humanidade a primeira oportunidade de lutar contra um dos seus maiores flagelos.



Fig. 1 - Robert Kock

A esta descoberta, outras se seguiram como a dos Rx em 1895, por Roentgen ^[3] (permitindo o acompanhamento dos doentes através da radiografia) e da vacina contra a TB (BCG), em 1906, por Albert Calmette e Camile Guérin, e que foi administrada pela primeira vez em humanos em 1921, em França ^[3].

Apesar destes novos conhecimentos, a TB continuava a progredir atingindo proporções de um verdadeiro cataclismo, pouco se sabendo sobre o seu tratamento, que até à década de 40 do século XX consistia basicamente em repouso, boa alimentação e bons ares. Também foram testados tratamentos cirúrgicos pouco benéficos, como a ressecção das áreas de pulmão afectadas e a injeção de ar no espaço pleural, promovendo o pneumotórax (provocava-se o colapso de um pulmão “doente” para o deixar “descansar” e permitir a cicatrização das lesões).

Com o aparecimento dos primeiros antibióticos contra a TB (estreptomicina em 1944, ácido para-aminosalicílico em 1946 e isoniazida em 1952) ^[3], juntamente com a melhoria das condições socio-económicas das populações, gerou-se um sentimento de optimismo quanto à sua erradicação, pelo menos nos países considerados desenvolvidos.

Contudo, após ter sido considerada sob controlo, a TB ressurgiu em meados da década de 80 de forma preocupante. Para isso contribuíram vários factores: o empobrecimento de algumas populações; a expansão demográfica; a toxicodependência; os movimentos migratórios populacionais a partir de regiões com índices de TB muito elevados; o desmantelamento de sistemas de saúde pública; a menor acessibilidade a cuidados de saúde; a transmissão dentro de hospitais, de prisões e outras instituições; o aparecimento de resistências aos antibióticos e fundamentalmente o impacto da pandemia VIH/SIDA.

Ao reconhecer que a TB é um importante problema de saúde pública e que esta epidemia progredia sem controlo em muitas regiões do mundo, a O.M.S. declarou esta doença como uma emergência global no ano 1993 ^[6].

3. TUBERCULOSE NO MUNDO

O conhecimento da epidemiologia da TB é crucial para o controlo eficaz da doença.

A O.M.S. estima que actualmente um terço da população mundial (mais de dois biliões de pessoas) esteja infectada pelo Mt, podendo em qualquer altura desenvolver a doença e tornar-se contagiosa ^[7].

Presume-se que em cada segundo, uma pessoa no mundo seja infectada de novo com o bacilo da TB.

Embora represente um importante problema global de saúde, é mais comum nos países mais pobres e com piores condições médico-sanitárias, tais como os países africanos sub-saarianos e do sudoeste asiático.

Estima-se que no ano 2012, tenham ocorrido 8,6 milhões de novos casos no mundo (122/100.000 hab.), dos quais 2,9 milhões eram mulheres e 530.000 crianças com menos de 15 anos de idade ^[8].

A maior parte dos casos ocorreram na Ásia (58%) e em África (27%) ^[8].

Os cinco países com maior número de casos foram a Índia (2-2,4 milhões), China (0,9-1,1 milhões), África do Sul (0,4-0,6 milhões), Indonésia (0,4-0,6 milhões) e Paquistão (0,3-0,5 milhões) (Fig. 2) ^[8].

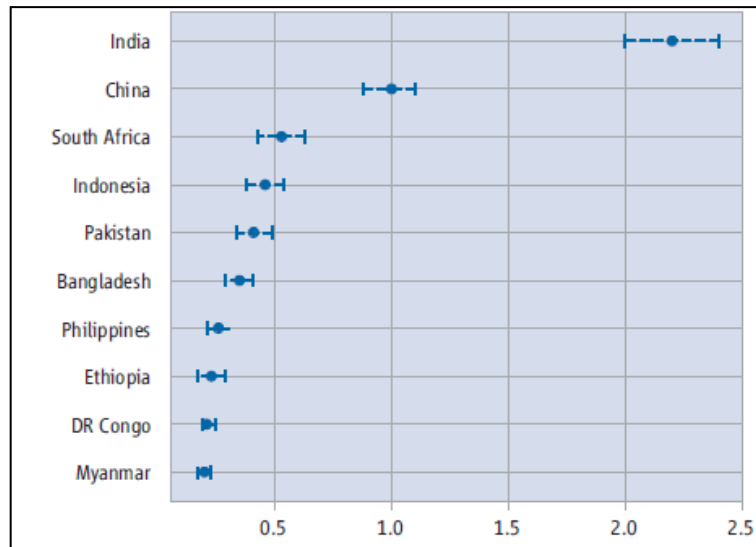


Fig. 2 - Países com maior número de casos de TB em 2012 (em milhões). Fonte: OMS

Os dois países com maior incidência de TB foram a Suazilândia e a África do Sul, com mais de 1000 casos por 100.000 hab. (Fig. 3) [8].

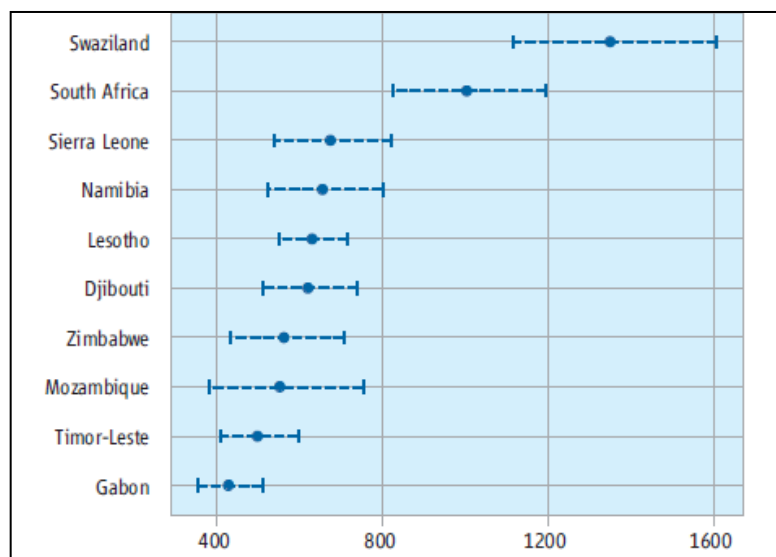


Fig. 3 - Países com maior taxa de incidência de TB em 2012. Fonte: OMS

A distribuição geográfica variou substancialmente, sendo inferior a 10 casos por 100.000 hab. em vários países da Europa Ocidental, Canadá, Estados Unidos da América, Japão, Austrália e Nova Zelândia (Fig. 4) [8].

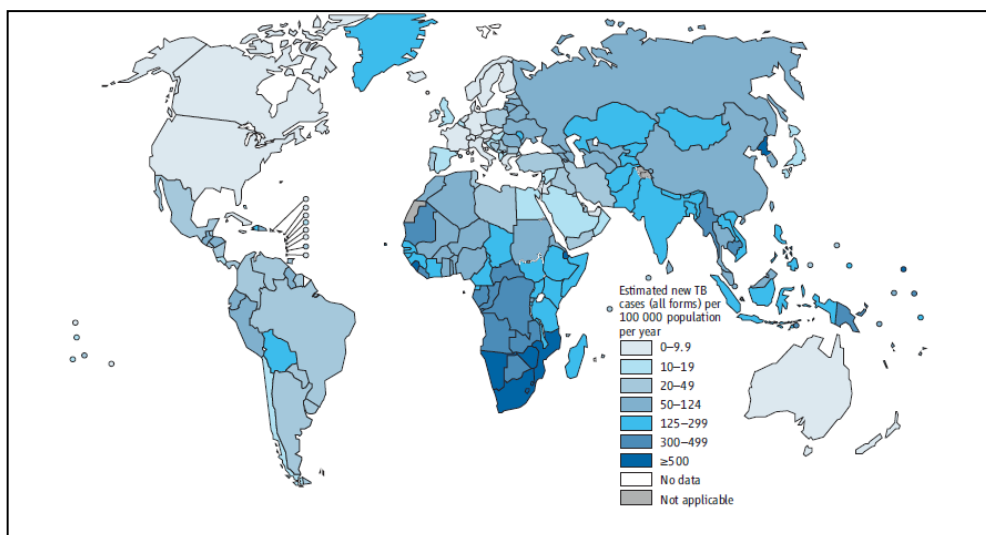


Fig. 4 - Incidência de TB no Mundo em 2012. Fonte: OMS

Apesar de ser uma doença que é possível curar com tratamentos eficazes e relativamente baratos, estima-se que no ano 2012, tenham morrido 1,3 milhões de pessoas, (20/100.000 hab.), dos quais 410.000 eram mulheres e 74.000 eram crianças com menos de 15 anos [8].

Globalmente, a taxa de mortalidade por TB diminuiu 45% desde 1990, no entanto continua a ocupar o segundo lugar como causa de morte por doença infecciosa curável a seguir à infecção pelo VIH [8].

Existem consideráveis variações entre países, desde menos de uma morte por 100.000 hab., (vários países da Europa Ocidental, Canadá, Estados Unidos da América, Austrália e Nova Zelândia) [8] a mais de 40 mortes por 100.000 hab. em muitos países de África e Ásia (Fig. 5).

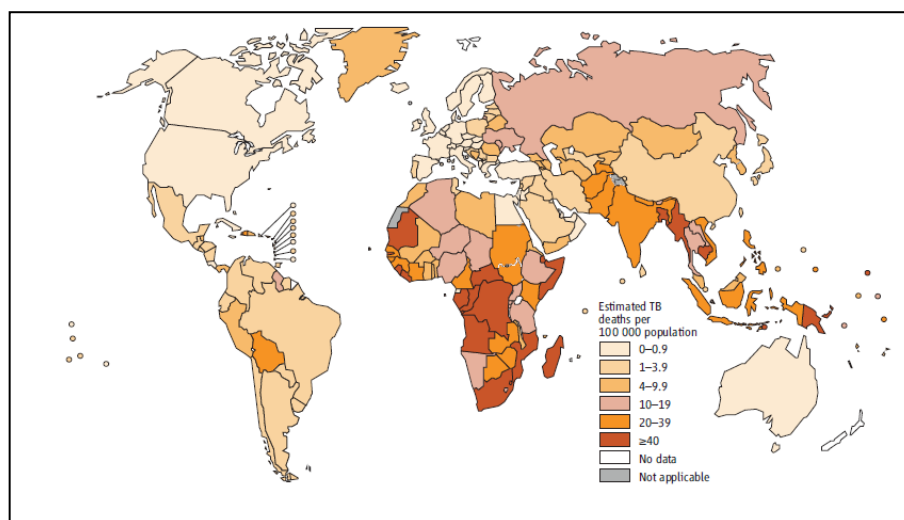


Fig. 5 - Taxa de mortalidade por TB, no Mundo, em 2012. Fonte: OMS

4. TUBERCULOSE NA EUROPA

A incidência da TB na Europa tem vindo a diminuir a um ritmo médio de 5% ao ano entre 2000 e 2011. Contudo, a TB multirresistente está a aumentar, nomeadamente em alguns países do leste europeu [9].

O continente europeu, no conjunto dos seus 53 países, contribuiu com 4,4% dos casos globais no ano 2011, estimando-se a ocorrência de 380.000 casos, dos quais 271.288 são novos casos, correspondendo a uma incidência de 42/100.000 hab. (Fig. 6) [9].

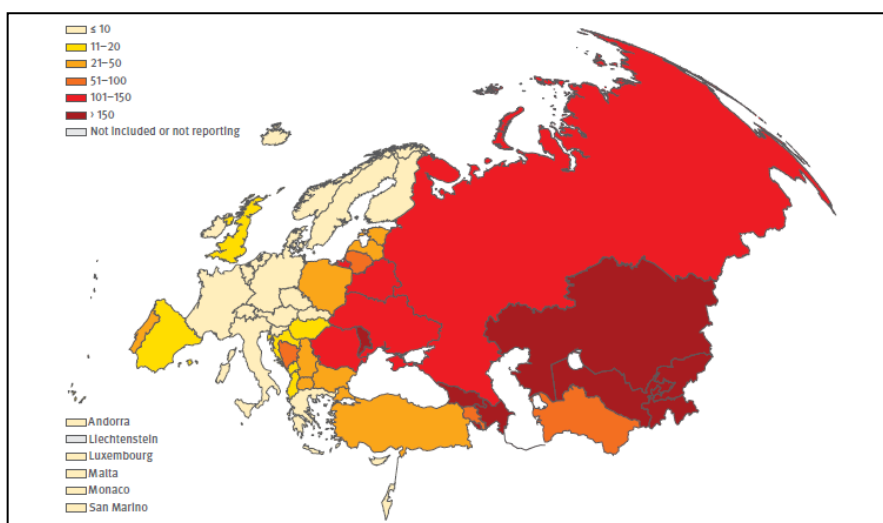


Fig. 6 - Taxa de incidência da TB na Europa em 2011. Fonte: ECDC

O padrão epidemiológico varia consideravelmente de país para país: [9]

- 32 países, todos da região ocidental, tiveram baixa incidência (<20 / 100.000 hab.);
- 9 países, entre os quais Portugal, juntamente com Arménia, Bielorrússia, Bósnia, Bulgária, Estónia, Letónia, Polónia e Turquia tiveram incidência intermédia (>20 e <50/100.000 hab.);
- 12 países, todos do leste europeu, são considerados de alta incidência (>50/100.000 hab.)

Estima-se que no ano 2011 tenham ocorrido, na Europa, 44.000 mortes por TB (4,9/100.000 hab.). A taxa de mortalidade teve distribuição muito heterogénea, com forte predominância nos países do leste europeu (Fig. 7) [9].

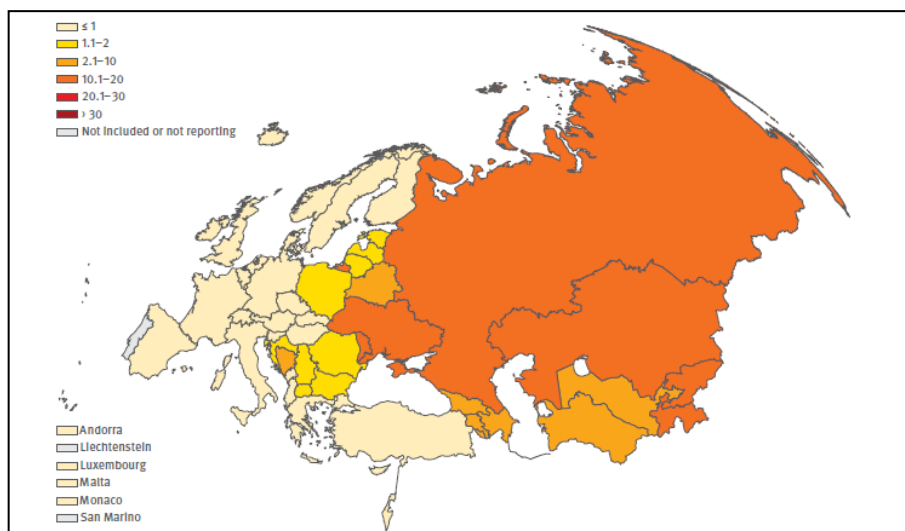


Fig. 7 - Taxa de mortalidade por TB na Europa em 2011. Fonte: ECDC

5. TUBERCULOSE NA UNIÃO EUROPEIA

Na União Europeia a incidência da TB é das mais baixas no mundo.

Nos 27 países da União Europeia e 2 países do Espaço Económico Europeu (Islândia e Noruega), foram reportados 72.334 casos, no ano 2011, dos quais 57.659 (80%) são novos casos, correspondendo a uma incidência de 14,2/100.000 hab. ^[9].

Verifica-se uma diminuição de 3.242 casos (4%) relativamente a 2010, mantendo-se a tendência observada nos últimos anos ^[9].

São considerados de baixa incidência 22 países, sendo a Islândia aquele em que se verifica o menor valor (2,8/100.000 hab.) ^[9].

Na Roménia é onde ocorre a maior incidência (89,7/100.000 hab.), representando 27% de todos os casos referentes ao ano 2011 na União Europeia (Fig. 8) ^[9].

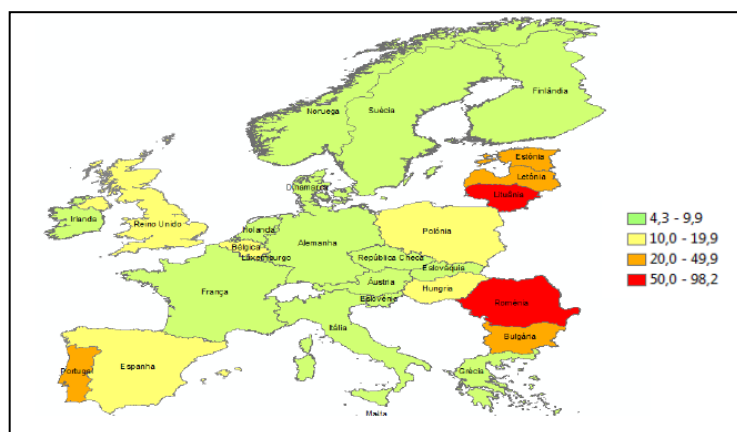


Fig. 8 - Taxa de Incidência de TB nos Países da UE/AEE em 2011. Fonte: ECDC

6. TUBERCULOSE EM PORTUGAL

Em Portugal a evolução da incidência da TB tem duas fases distintas. A primeira entre 1957 e 1975 com um declínio significativo, na sequência da intervenção programada contra a doença. Até essa data a taxa de incidência notificada era na ordem dos 220/100.000 hab. (Fig. 9)

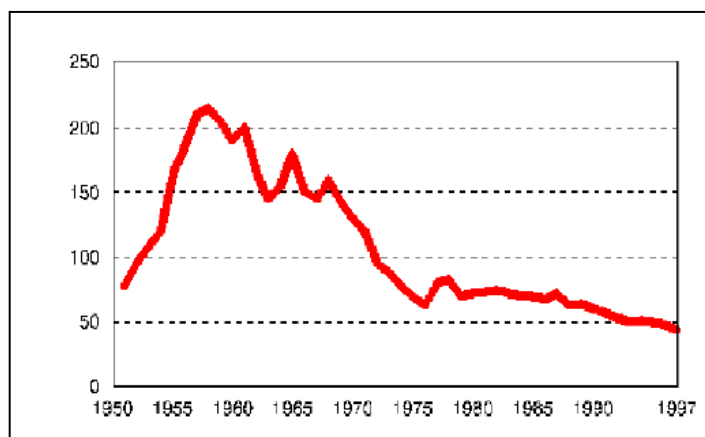


Fig. 9 - Taxa de incidência notificada de tuberculose em Portugal, de 1950 a 1997. Fonte: Antunes & Antunes, 1998

Desde então, tem ocorrido uma diminuição progressiva, mas lenta quando comparada com outros países da Europa, com incidência e padrão de distribuição demográfica próprios de epidemia em fase estacionária, o que revela uma falência da luta contra a doença.

Apesar de se constatar um decréscimo anual médio de 6,1% nos últimos 10 anos, Portugal continua a ser um país de incidência intermédia, o único da Europa Ocidental ^[10], ainda não passando para baixo da fasquia dos 20/100.000 hab. que lhe conferiria a categoria de país de baixa incidência (Fig. 10).

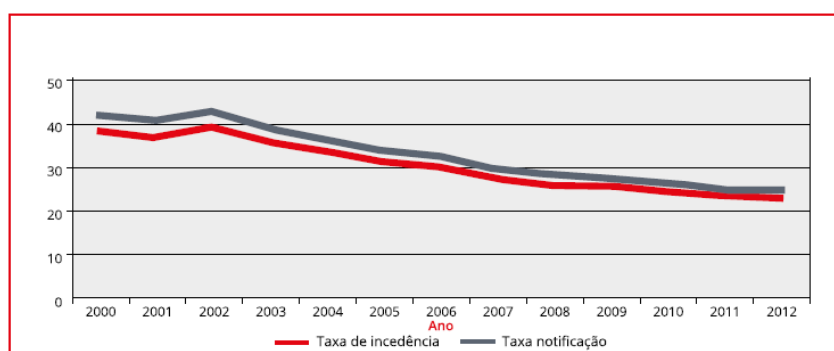


Fig. 10 - Evolução da taxa de notificação e de incidência de tuberculose em Portugal nos últimos anos (2000-2012). Fonte: DGS

Em Portugal, no ano 2012, foram registados 2599 casos de TB, incluindo casos novos e retratamentos (taxa de notificação de 24,7/100.000 hab.) (Tab.1) ^[11].

O número de casos novos foi de 2399, o que perfaz uma incidência de 22,8/100.000 hab., correspondendo a um decréscimo de 0,5% no que concerne ao ano 2011 (Tab. 1) ^[11].

Tab. 1 - Casos de tuberculose notificados em Portugal no ano 2012. Fonte: DGS

Classificação de caso	N.º absoluto	Proporção	Taxa/100.000
Casos Novos	2399	92,2%	22,8
Recidiva	157	6%	1,5
Após interrupção	36	1,4%	0,34
Após insucesso	7	0,3%	0,07
Novos + Retratamentos	2599	100%	24,7

No país, existe uma marcada assimetria na distribuição geográfica da TB, a qual tem vindo a atenuar-se nos últimos anos (Fig. 11) ^[10].

Já não existem distritos considerados de alta incidência ^[10] e apenas os distritos do Porto (37,4/100.000 hab.), Lisboa (34,9/100.000 hab.), Viana do Castelo (26,7/100.000 hab.) e Setúbal (25,5/100.000 hab.) registam uma incidência intermédia (Fig. 11) ^[11].

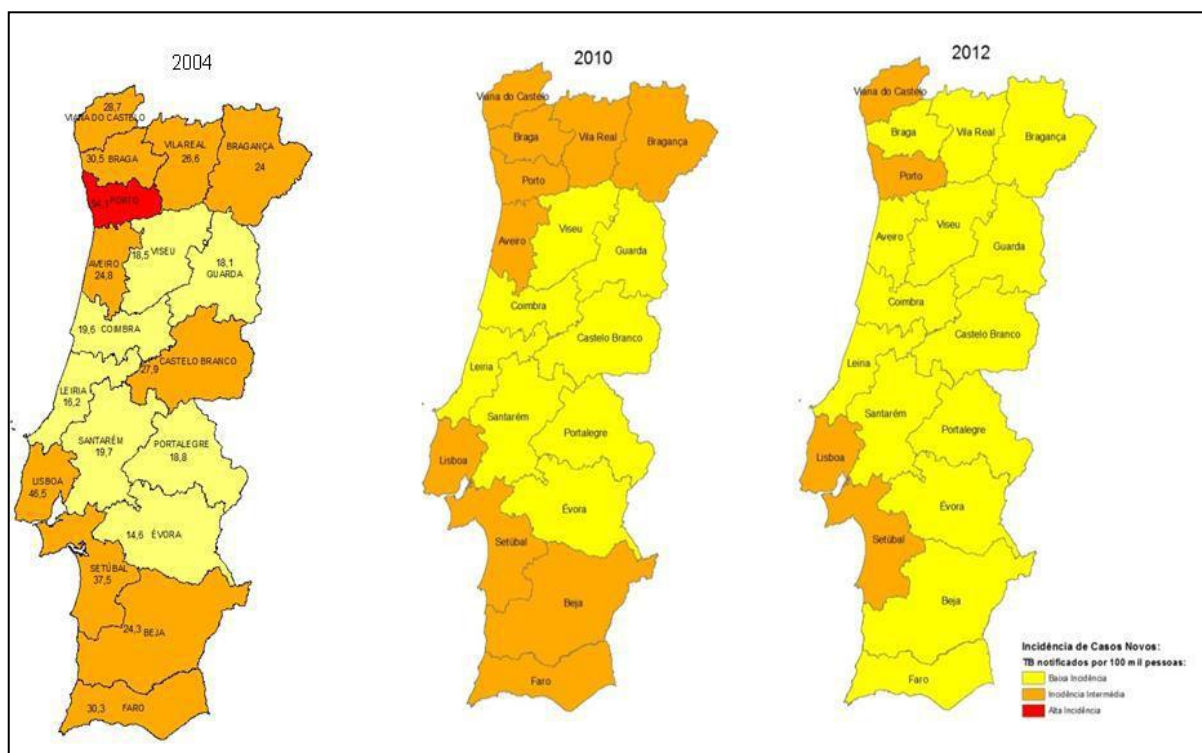


Fig. 11 - Evolução da taxa de Incidência da TB em Portugal, por distrito entre 2004 e 2012. Fonte: DGS

6.1 Características demográficas

a) Sexo e Idade

Do total dos 2599 casos registados, 1688 (64,9%) ocorreram em indivíduos do sexo masculino e 911 (35,1%) no sexo feminino ^[11].

O grupo etário maioritariamente atingido foi o de 35-44 anos (Fig. 12) ^[11] o que indica que a infecção ainda se encontra num alto nível endémico.

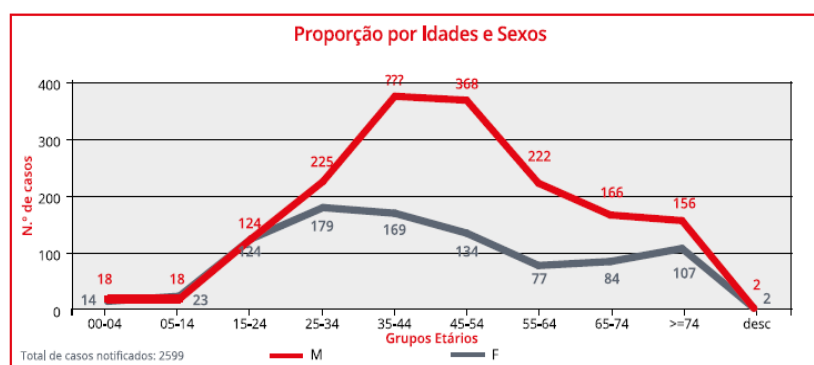


Fig. 12 - Casos de Tuberculose Notificados em Portugal em 2012. Proporção por idade e sexo.
Fonte: DGS

b) País de Origem

Em 2012 ocorreram 417 casos em cidadãos estrangeiros. Esta proporção (16%) tem-se mantido constante ao longo dos últimos anos. Na sua grande maioria (80,8%), estes indivíduos residiam no país há mais de 2 anos (Fig.13) ^[11].

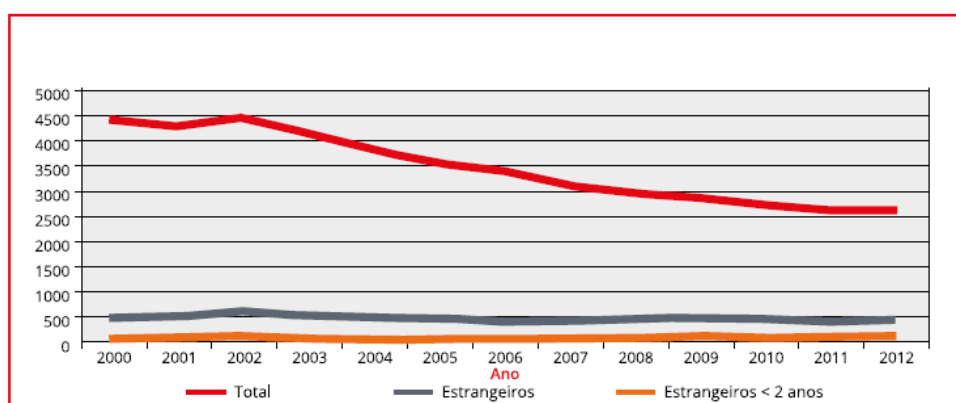


Fig. 13 - Evolução dos casos de TB registados em Portugal, em cidadãos estrangeiros 2000-2012.
Fonte: DGS

c) Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

A infecção VIH/SIDA é o factor de risco mais importante para o desenvolvimento de TB.

Em Portugal, a percentagem de infecção VIH entre os doentes com TB tem sido das mais elevadas da União Europeia. Desde 2010, cerca de 14% dos doentes com serologia conhecida são positivos para o VIH (Fig.14).

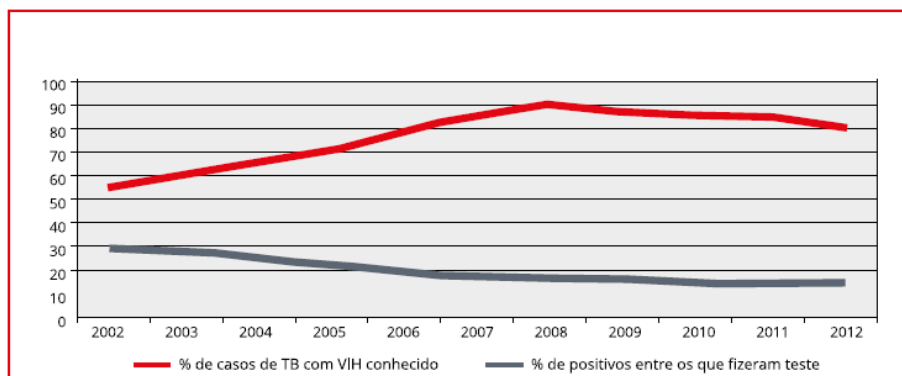


Fig.14 - Proporção de casos de tuberculose notificados em Portugal com serologia VIH conhecida, 2002-2012. Fonte: DGS

d) Mortalidade

Durante o ano 2012, morreram 157 pessoas durante o tratamento de TB, o que corresponde a 6% dos doentes notificados (Fig. 15) ^[11].

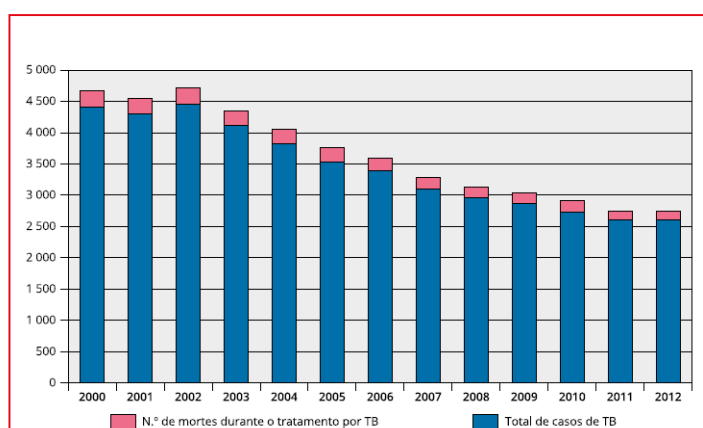


Fig. 15 - Evolução do número total de casos de tuberculose e do número de mortes ocorridas em Portugal durante o tratamento da doença, 2000-2012. Fonte: DGS

CAPITULO IV

INFECÇÃO TUBERCULOSE LATENTE

A estratégia para a eliminação da TB em países de incidência baixa ou intermédia, como Portugal, implica prioritariamente o diagnóstico precoce e o tratamento completo dos casos de TB activa, mas também é fundamental a identificação e o tratamento dos casos de ITBL, os quais constituem o reservatório de potenciais casos futuros de doença ^[7] ^[12].

1. DEFINIÇÃO

Quando o Mt atinge os alvéolos pulmonares, é fagocitado pelos macrófagos locais que habitualmente controlam o seu crescimento. Em 30% dos casos a proliferação bacteriana no interior dos macrófagos não é controlada, conduzindo à disseminação do Mt pelo organismo através da circulação sanguínea e linfática, após atingimento dos gânglios linfáticos regionais ^[7]. É nesta fase que se dá a apresentação dos antígenos do Mt aos linfócitos T, com desenvolvimento de resposta imune adaptativa.

Se a resposta imunitária for competente, o que sucede em cerca de 90% dos casos, este processo é travado. A resposta de imunidade adaptativa demora 8 a 10 semanas a desenvolver-se, ficando quiescentes alguns bacilos por tempo indeterminado ^[13].

É este estado de contenção da multiplicação do bacilo que se designa por ITBL, em que não existe qualquer manifestação clínica da doença nem possibilidade da sua transmissão ^[14] ^[15].

Esta situação é potencialmente perigosa porque 10% dos indivíduos infectados imunocompetentes desenvolverão TB activa nalguma fase da sua vida, 5% dos quais dentro de 2-5 anos após a infecção inicial, podendo infectar até 10 a 15 pessoas durante um ano ^[8] ^[16]. Nos imunodeprimidos, particularmente nos infectados com VIH o risco de progressão de ITBL para doença é de 10% ao ano.

Em países de baixa prevalência, a maioria dos casos de TB doença desenvolvem-se por reactivação endógena a partir dessa enorme reserva de população com ITBL ^[3]. Vários factores, tais como imunodepressão, mal nutrição, tabagismo, alcoolismo, silicose, diabetes e insuficiência renal aumentam o risco de progressão da infecção para doença activa.

2. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da ITBL é efectuado através da pesquisa de uma resposta imunológica adaptativa do hospedeiro, desenvolvida após contacto com o Mt. Tem por objectivo identificar indivíduos que têm risco elevado de desenvolver TB e por conseguinte possam beneficiar com tratamento da ITBL.

Os TST e os testes IGRA são os testes disponíveis que permitem pesquisar essa resposta imunológica.

2.1 Teste de Sensibilidade à Tuberculina

O TST também conhecido por teste de Mantoux, foi desde 1921 e até há poucos anos o único método disponível para o diagnóstico da ITBL ^[17] ^[18].

Consiste na injeção intradérmica, na face anterior do braço esquerdo, de uma pequena quantidade de um derivado proteico purificado (PPD), obtido a partir de um filtrado de Mt (habitualmente 2 U.I. de PPD RT 23) ^[19] ^[20].

Num indivíduo previamente infectado pelo Mt e que desenvolveu uma imunidade de mediação celular aos antigénios tuberculínicos, ocorrerá uma reacção de hipersensibilidade retardada com chamada de linfócitos T CD4 e CD8, monócitos e macrófagos, com libertação de mediadores, causando edema e eritema no local da injeção ^[13].

O teste é considerado positivo se após 48-72 horas da sua execução, ocorrer no local da injeção uma endureção \geq a 10 mm em indivíduos imunocompetentes e \geq a 5 mm em imunodeprimidos e crianças com menos de 5 anos de idade (Fig. 16) ^[21].

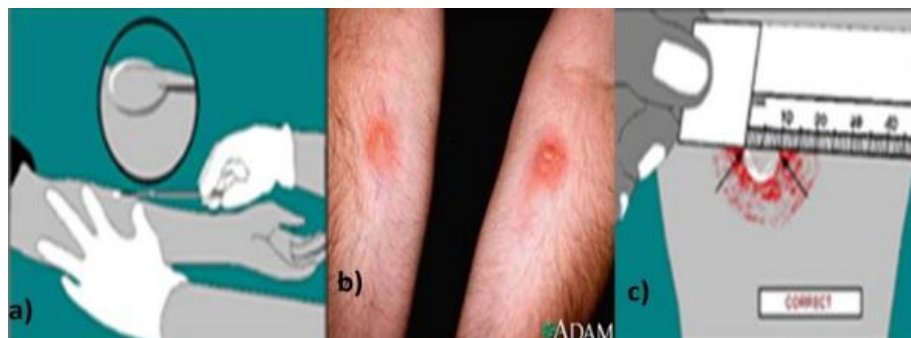


Fig.16 - a) Técnica de aplicação do PPD no antebraço esquerdo; b) Reação positiva com a formação da pápula após 72-96 horas e c) Leitura do diâmetro do endurecimento transversal em milímetros (Adaptado de Respiratory Medicine 100, 2098 - 2106 (2006)).

Este teste apresenta a vantagem de ser de fácil execução e ter baixo custo. Contudo, é pouco específico, apresentando vários problemas técnicos, logísticos e de validade, sendo o mais importante a ocorrência de resultados falsos positivos devido à reacção cruzada com o bacilo

Calmette e Guérin (vacinação BCG) ou com outras micobactérias não tuberculosas [22], requer no mínimo duas deslocções ao serviço de saúde e a sua repetida utilização num mesmo indivíduo pode levar ao efeito de booster (potenciação da reacção à tuberculina resultante de um efeito memória da imunidade celular pela chamada de linfócitos T à circulação) [7] [23].

Também apresenta várias causas para resultados falsos negativos, entre as quais, má execução técnica, défice imunitário, desnutrição, doenças crónicas graves, infecção vírica ou vacinação com vírus vivo há menos de um mês (vacina da parotidite ou rubéola) [22].

2.2 Testes IGRA

No ano 2001, surgiram novos testes considerados mais específicos para o diagnóstico da ITBL, os “interferon gamma release assay” (IGRA), que permitem analisar a resposta imunológica à Infecção por Mt [17] [24].

São testes séricos imunologicamente selectivos que se baseiam na detecção de IFN γ produzido pelos linfócitos T de memória em resposta à estimulação por antígenos específicos do Mt, o ESAT-6 (early secretory antigen target-6), o CFP10 (culture filtrate protein 10) e o TB7.7, que se encontram presentes nas estirpes patogénicas do complexo Mt, mas que estão ausentes da estirpe que se encontra na vacina BCG (*Mycobacterium bovis* BCG) e da maioria das micobactérias não tuberculosas [19] [25].

Os testes IGRA foram implementados a nível nacional no ano 2007 e actualmente encontram-se disponíveis duas variantes [20]: O TSPOT-TB que avalia o número de linfócitos T capazes de produzir IFN γ em resposta aos antígenos específicos do Mt pelo método de ELISPOT (Enzyme-linked immunospot assay) e o Quantiferon®-TB Gold que utiliza o método ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) e mede a quantidade de IFN γ produzido pelos linfócitos T em resposta aos referidos antígenos [13] [19].

Dois dos antígenos, ESAT-6 e CFP10, codificados pela região de diferença 1 (RD1) presente no Mt mas ausente no BCG são comuns aos dois testes (Fig. 17) [24].

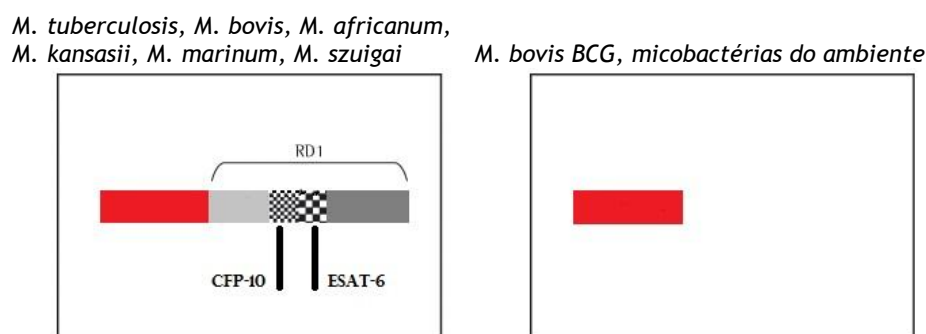


Fig. 17 - Presença ou ausência de genes da região da diferença 1 (RD1) para diferentes micobactérias. Fonte: Teixeira et al, 2007

O Quantiferon®-TB Gold, o mais utilizado em Portugal, apresenta ainda um terceiro antígeno, o TB 7.7, codificado por uma inserção presente apenas no genoma do Mt, compreendido na região genómica de diferenciação RD11, o que veio contribuir para conferir maior especificidade ao teste ^{[25] [26]}.

Tal como sucede com o TST, os testes IGRA não permitem distinguir entre doença activa e ITBL ^[27], assim como não distinguem infecção tratada de infecção recente nem exposição recente e exposição antiga ^{[7] [28]}.

No entanto apresentam vantagens importantes: ^{[12] [15] [29]}.

- Têm uma interpretação mais reprodutível, não dependendo do observador, dado que os resultados são qualitativos (positivo, negativo e indeterminado);
- O seu resultado não é afectado pela vacinação BCG nem pela infecção com micobactérias ambientais, reduzindo-se assim os resultados falsos positivos;
- Não apresentam efeito “booster”, pelo que a sua realização não afecta o resultado de testes posteriores;
- Apenas requerem uma deslocação à Unidade de Saúde para colheita de amostra única de sangue total.

As principais desvantagens incluem o custo relativamente elevado, a necessidade de equipamento laboratorial mais sofisticado e profissionais especializados para a sua realização ^[25].

Na tabela 2 comparam-se algumas características dos testes IGRA com o TST.

Tabela 2 - Características dos Testes IGRA e do TST. Fonte: Laboratório CDP do Porto

	Testes IGRA		TST
	QUANTIFERON®-TB Gold	T-SPOT.TB	
Antígenos	ESAT-6+/CFP-10/(TB7.7)	ESAT-6+/CFP-10	PPD
Controlo positivo interno	Sim	Sim	Não
Uniformidade de métodos e reagentes	Sim	Sim	Não
Efeito “Boosting”	Não	Não	Sim
Necessária mais de uma deslocação à unidade de saúde	Não	Não	Sim
Condições do teste	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
Tempo necessário para o resultado	16-20h	16-24h	48-72h
Interpretação	Objectiva (baseada em instrumentação)	Objectiva (baseada em instrumentação)	Subjectiva

3. RASTREIO

O rastreio da ITBL pressupõe a exclusão de doença activa através de inquérito de sintomas e radiografia do tórax e também a avaliação da existência da resposta imunológica adaptativa ao Mt pelos testes existentes - TST e/ou IGRA ^[19] ^[30] ^[31].

Devem ser rastreados os indivíduos com suspeita de infecção recente e os que estando já infectados, tenham alto risco de desenvolver TB activa, devendo estar garantida a instituição da terapêutica apropriada a todas as pessoas identificadas como elegíveis para tratamento (Tab. 3) ^[31].

Tab. 3 - Populações de risco para desenvolver ITBL e TB doença. Fonte: Revista Portuguesa de Pneumologia

Podem ter sido infectados recentemente	Apresentam condições clínicas associadas a maior risco de progressão de infecção latente para doença activa
1. Contactos próximos de pessoas com tuberculose infecciosa.	1. Pessoas infectadas com VIH.
2. Pessoas que tiveram conversão tuberculínica nos últimos 2 anos.	2. Utilizadores de drogas.
3. Pessoas que imigraram nos últimos 5 anos de países com alta incidência de tuberculose.	3. Pessoas com evidência de lesões antigas de tuberculose não tratada.
4. Pessoas com estadia superior a 1 mês em áreas com alta incidência de tuberculose.	4. Pessoas com comorbilidades, como silicose, insuficiência renal crónica, diabetes <i>mellitus</i> , neoplasia, artrite reumatóide.
5. Pessoas que trabalham em locais onde a exposição à tuberculose é frequente (hospitais, prisões, abrigos, lares, laboratórios de tuberculose).	5. Pessoas a receber medicação imunossupressora (corticoterapia prolongada - o equivalente a > 15 mg/dia de prednisolona por um período superior a um mês, ou outros fármacos imunossupressores).
	6. Pessoas que vão iniciar terapêutica anti -TNF α
	7. Crianças com idade inferior a 5 anos

4. TRATAMENTO

O tratamento da ITBL reduz o risco de desenvolvimento da doença activa em cerca de 90% ^[13], contribuindo não só para proteger a saúde individual, mas também a pública, permitindo diminuir a sua transmissão na comunidade ^[32].

Contudo, o tratamento deve ser bem ponderado e orientado. Aceitação, adesão, efeitos adversos e custos são factores a considerar na instituição de terapêutica, assim como é essencial que a TB activa seja previamente descartada e o diagnóstico de ITBL correctamente estabelecido.

O regime terapêutico habitual consiste na administração de isoniazida durante 6 meses em imunocompetentes e durante 9 meses em imunocomprometidos, na dosagem de 10mg/kg/dia em crianças e de 5mg/kg/dia nos adultos sem ultrapassar em ambos os casos os 300mg.

Quando se pretende melhorar a adesão à terapêutica pode ser utilizado o esquema mais curto de 3 meses com isoniazida (H) + rifampicina (R).

Nos casos de toxicidade/intolerância ou resistência à isoniazida utiliza-se a rifampicina durante 4 meses, na dose de 10mg/kg/dia com o máximo de 600mg^{[31] [33]}.

Estes esquemas terapêuticos baseiam-se nos estudos de eficácia e no nível de evidência científica encontrados para as diferentes opções (Tab. 4).

Tab. 4 - Esquemas de tratamento de ITBL; eficácia e nível de evidência científica. Fonte: ARS Norte - Departamento de Saúde Pública.

Esquema (em meses)	Eficácia	Nível de evidência ¹
12 H	93%	A
9 H	90%	C
6 H	69%	A
4 R	Desconhecida	C
3 HR	Equivalente a 6 H	A

O efeito adverso mais importante da isoniazida é a toxicidade hepática, a qual aumenta com a idade (1,2% no grupo etário dos 35 aos 49 anos e 2,3% dos 50 aos 64 anos)^[7] e com o consumo de bebidas alcoólicas. Também podem ocorrer neuropatias periféricas e efeitos secundários a nível do sistema nervoso central^{[1] [3]}.

Relativamente à rifampicina, o efeito indesejável mais comum é a intolerância gastrointestinal (náuseas, epigastralgias e diarreia). Pode ainda causar púrpura trombocitopénica e lesões renais (nefrite intersticial e necrose tubular aguda)^{[1] [3]}.

CAPITULO V

AVALIAÇÃO COMPARATIVA ENTRE TST E IGRA

1. OBJECTIVO

Avaliar a aplicabilidade dos testes IGRA, em diferentes grupos populacionais como complemento do TST no diagnóstico da ITBL e consequente fundamentação da decisão de elegibilidade para a terapêutica.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Efectuou-se um estudo comparativo com o TST (realizado nos 6 meses anteriores ao teste IGRA), em grupos populacionais com e sem vacinação BCG, que têm maior probabilidade de terem sido infectados recentemente (por terem estado em contacto próximo com casos de TB doença) e os que correm risco acrescido de progressão de ITBL para doença activa (crianças com idade inferior a 5 anos, imunodeprimidos (VIH+) e profissionais de saúde).

Os testes IGRA foram realizados no Laboratório de Micobacteriologia do CDP do Porto, que é considerado pela DGS um Laboratório de referência nacional na área da Tuberculose. Em 2007 foi o pioneiro na realização dos testes IGRA, em Portugal.

Em 2009, a DGS procedeu à expansão destes testes para outros 7 Laboratórios, ficando o do CDP do Porto responsável pela execução dos testes solicitados pelos serviços de saúde localizados no distrito do Porto e de Aveiro.

Foi utilizado o Quantiferon®-TB Gold in - Tube. Trata-se de um teste *in vitro* que utiliza uma mistura de peptídeos semelhantes às proteínas ESAT-6, CFP-10 e TB7.7 (Fig. 18).

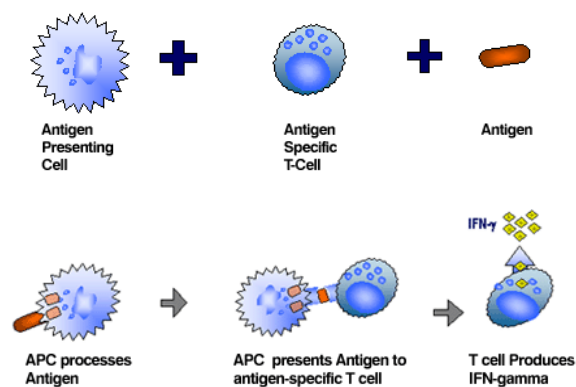


Fig. 18 - Fundamento da técnica do teste IGRA. Fonte: Cellestis Website

É efectuada colheita de 1 ml de sangue total para cada um de 3 tubos específicos à técnica que de imediato têm de ser vigorosamente agitados. Um dos tubos contém os antígenos específicos; um segundo tubo contém os antígenos estimuladores de células T não específicos que funciona como controle positivo e um terceiro sem nenhum tipo de antígeno que funciona como controle negativo (Nil) [34].

Estes tubos são incubados à temperatura de 37° C durante 16 a 24 horas para que haja estimulação dos linfócitos presentes no sangue, sendo em seguida centrifugados para separação do plasma sanguíneo (Fig. 19).

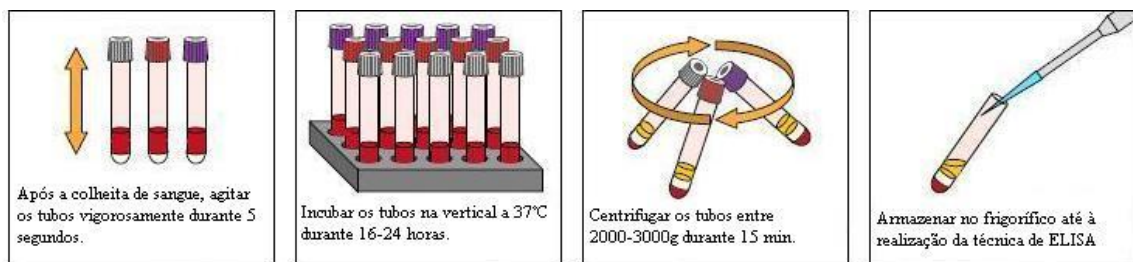


Fig. 19 - Fase pré-analítica da técnica do Quantiferon®-TB Gold in - Tube. Fonte: Quantiferon®-TB Gold in - Tube

Em seguida é efectuada a determinação do IFN γ pela técnica de ELISA sendo avaliada a resposta aos antígenos específicos que estão associados à infecção pelo Mt. e calculados os resultados obtidos através do software de análise do Quantiferon®-TB Gold in - Tube(Fig. 20).



Fig. 20 - Execução da técnica ELISA para Quantiferon®-TB Gold in - Tube (Imagens cedidas pelo Laboratório do CDP do Porto)

Durante 3 anos, entre 1 de Janeiro de 2011 e 31 de Dezembro de 2013 foram efectuados 7854 testes IGRA.

O número médio de testes realizados por ano foi de 2618. No período do estudo verificou-se um aumento anual constante (Tab.5).

Tab. 5 - Número de testes IGRA efectuados anualmente

ANO	N.º Testes IGRA
2011	2285
2012	2641
2013	2928
TOTAL	7854

A população avaliada corresponde a 4.169 indivíduos do sexo feminino (53,1%) e a 3.685 do sexo masculino (46,9%) (Tab. 6).

Tab. 6 - Distribuição por género

Sexo	N.º	%
♀	4169	53,1
♂	3685	46,9
Total	7854	100

A distribuição etária variou entre os 3 meses e os 93 anos, com uma média de 42,3 anos de idade (Fig. 21).

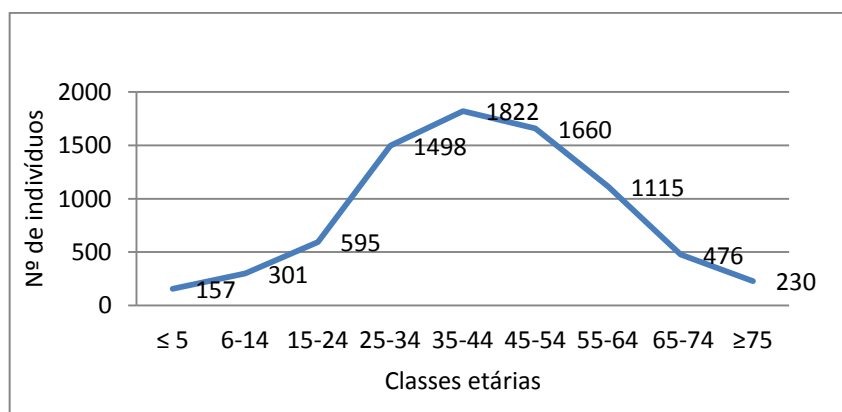


Fig. 21 - Distribuição por classes etárias

Os indivíduos que efectuaram o teste foram referenciados como população de alto risco para desenvolver TB activa. A maioria dos testes (4399 - 56%) foi solicitada no contexto de rastreio de contactos próximos e recentes com doentes bacilíferos. Os restantes foram efectuados em profissionais de saúde e imunocomprometidos.

Define-se como contacto próximo a pessoa que vive na mesma casa ou em contacto persistente ou recorrente com um caso de TB bacilífera em espaço confinado e por período acumulado de pelo menos 8 horas ^[29].

Dos 7854 testes realizados foram classificados 4901 (62,4%) como negativos; 2828 (36,0%) como positivos; e 125 (1,6%) tiveram resultado indeterminado (Tab. 7).

Tab. 7 - Resultados dos testes IGRA

Resultados	N.º	%
Negativo	4901	62,4
Positivo	2828	36,0
Indeterminado	125	1,6
Total	7854	100

Os resultados foram interpretados tendo em consideração os valores do controlo NIL, bem como a resposta ao antigénio e mitogénio (Anexo1 e 2).

Para a interpretação dos resultados foram considerados quatro grupos:

- crianças com mais de 5 anos de idade e adultos imunocompetentes;
- crianças com menos de 5 anos de idade;
- imunodeprimidos;
- profissionais de saúde.

Dos 7854 testes efectuados foram analisados 4411 os quais tinham resultado positivo ou negativo, informação sobre vacinação BGC e resultado de TST prévio. Os testes com resultado indeterminado não foram considerados, dado corresponderem a uma percentagem diminuta.

3. RESULTADOS

3.1 Imunocompetentes com idade superior a 5 anos - Contactos próximos e recentes de doentes com TB infecciosa

Neste grupo foram efectuados 4399 testes IGRA, sendo analisados 3196 (72,7%) que cumpriam os requisitos pré definidos.

a) Com vacinação BCG

Foram avaliados 3007 indivíduos (Tab. 8).

Nos 2279 com TST positivo (≥ 10 mm), o teste IGRA foi negativo em 1178 (51,7%) e positivo em 1101 (48,3%).

Nos 728 com TST negativo (< 10 mm), o teste IGRA foi negativo em 644 (88,5%) e positivo em 84 (11,5%).

Tab. 8 - Resultados comparativos TST/IGRA em indivíduos imunocompetentes com BCG

TST	IGRA		
	Negativo	Positivo	Total
≥ 10 mm	1178	1101	2279
< 10 mm	644	84	728
Total	1822	1185	3007

b) Sem vacinação BCG

Foram analisados 189 indivíduos (Tab. 9).

Nos 173 em que o TST era positivo, obtiveram-se 127 testes IGRA positivos (73,4%) e 46 negativos (26,6%).

Nos 16 indivíduos com TST negativo, o teste IGRA foi negativo em 10 (62,5%) e positivo em 6 (37,5%).

Tab. 9 - Resultados comparativos TST/IGRA em indivíduos imunocompetentes sem BCG

TST	IGRA		
	Negativo	Positivo	Total
≥ 10 mm	46	127	173
< 10 mm	10	6	16
Total	56	133	189

3.2 Crianças com idade inferior a 5 anos

Realizaram-se 149 testes IGRA neste grupo etário, dos quais foram analisados 122 (81,9%) (Tab.10). Todas as crianças tinham sido vacinadas com BCG.

Nas 43 crianças com TST positivo (≥ 5 mm), o teste IGRA foi positivo em 9 (20,9%) e negativo em 34 (79,1%).

Nas 79 crianças com TST negativo (< 5 mm), o teste IGRA foi positivo apenas em 1 (1,3%) e negativo em 78 (98,7%).

Tab. 10 - Resultados comparativos TST/IGRA em crianças com idade inferior a 5 anos

TST	IGRA		
	Negativo	Positivo	Total
< 5 mm	78	1	79
≥ 5 mm	34	9	43
Total	112	10	122

3.3 Imunodeprimidos - VIH Positivo

Foram efectuados 2011 testes IGRA a indivíduos considerados imunodeprimidos. Dada a sua elevada importância procedeu-se à análise do grupo dos VIH+, que corresponde a 400 indivíduos. Foram avaliados 342 (85,50%). Todos tinham sido vacinados com BCG.

Nos 292 indivíduos com TST negativo (< 5 mm), o teste IGRA foi negativo em 271 (92,8%) e positivo em 21 (7,2%).

Nos 50 indivíduos com TST positivo (≥ 5 mm), o teste IGRA foi negativo em 29 (58,0%) e positivo em 21 (42,0%) (Tab. 11).

Tab. 11 - Resultados comparativos TST/IGRA em imunodeprimidos (VIH+)

TST	IGRA		
	Negativo	Positivo	Total
< 5 mm	271	21	292
≥ 5 mm	29	21	50
Total	300	42	342

3.4 Profissionais de Saúde

Neste grupo profissional foram realizados 927 testes. Foram analisados 751 (81,0%).

a) Com vacinação BCG

Foram avaliados 747 indivíduos (Tab. 12).

Nos 708 com TST positivo (≥ 10 mm), obtiveram-se 475 testes IGRA negativos (67,1%) e 233 positivos (32,9%).

Nos 39 com TST negativo (< 10 mm), o teste IGRA foi negativo em 36 (92,3%) e positivo em 3 (7,7%).

Tab. 12 - Resultados comparativos TST/IGRA em profissionais de saúde

TST	IGRA		Total
	Negativo	Positivo	
≥ 10 mm	475	233	708
< 10 mm	36	3	39
Total	511	236	747

b) Sem vacinação BCG

Nos 4 profissionais de saúde sem vacina BCG e com TST positivo (≥ 10 mm) apenas 1 teve teste IGRA positivo.

4. DISCUSSÃO

Segundo as orientações da DGS ^[29] **nas crianças com idade superior a 5 anos e nos adultos imunocompetentes** após contacto próximo com doente com TB bacilífera, um resultado negativo do TST (< 10 mm) não requer confirmação com IGRA. Um resultado positivo de TST (≥ 10 mm) requer confirmação com teste IGRA e o resultado deste deverá, em regra, liderar a decisão final de instituir tratamento para ITBL: se for positivo confere elegibilidade, se for negativo suspende a decisão.

A análise dos resultados obtidos permite concluir que neste grupo populacional, com vacinação BCG, dos 2279 indivíduos com TST positivo, 1178 apresentavam IGRA negativo o

que corresponde a uma discordância de 51,7% entre os dois testes (Tab. 13). Deste modo evitou-se que os indivíduos com IGRA negativo efectuassem terapêutica para ITBL com todos os custos inerentes ao procedimento do tratamento e eventuais efeitos adversos.

No que se refere aos indivíduos que não tinham vacinação BCG constata-se uma muito menor discordância entre os testes (26,6%).

Tab. 13 - Percentagem de discordância IGRA- /TST+ em indivíduos imunocompetentes

Grupo de Risco	Valor TST Cut-off para Positivo	N.º TST Positivo	N.º IGRA Negativo	% Discordância IGRA Negativo
Contactos Próximos Com BCG	≥ 10 mm	2279	1178	51,7
Contactos Próximos Sem BCG	≥ 10 mm	173	46	26,6

Estes resultados estão de acordo com vários estudos publicados relativamente à maior especificidade dos testes IGRA comparativamente ao TST.

Como em Portugal a taxa de vacinação com BCG é muito elevada, a especificidade dos testes IGRA vem trazer uma informação importante para a decisão de eleger um contacto de doente bacilífero como candidato a terapêutica por ITBL.

No que se refere às populações com elevada vulnerabilidade como é o caso das crianças com idade inferior a 5 anos e dos imunodeprimidos, com maior possibilidade de desenvolvimento de formas graves de TB activa, convencionou-se baixar o cut-off do TST considerando-se positivo se ≥ 5 mm.

As **crianças com idade inferior a 5 anos** têm maior risco de serem infectadas com Mt desde logo porque têm elevado tempo de exposição quando ocorre um caso de TB no seu domicílio. Também têm maior probabilidade de desenvolver formas graves de TB (disseminada e meníngea) e têm um risco elevado de progressão de infecção para doença.

De acordo com as orientações da DGS ^[29] as crianças com idade inferior a 5 anos com contacto próximo de doentes infecciosos deverão iniciar quimioprofilaxia de imediato e serem testados à tuberculina e IGRA, de acordo com os seguintes critérios ^[29]:

- Se TST for superior a 10 mm devem fazer tratamento de ITBL seja qual for o resultado do teste IGRA que, neste caso, se torna dispensável;
- Se o TST estiver compreendido entre 5 e 10 mm e o IGRA for positivo têm indicação para tratamento da ITBL;
- Se a reacção à tuberculina for inferior a 5 mm têm indicação para o tratamento se o IGRA for positivo.

A análise dos resultados obtidos permite concluir que das 79 crianças com TST negativo (<5 mm) apenas uma (1,3%) teve IGRA positivo, a qual foi elegível para tratamento por ITBL. Nas restantes 78 crianças (98,7%) verificou-se concordância entre os resultados dos testes (TST-/IGRA-) (Tab. 14).

Tab. 14 - Percentagem de discordância de IGRA+/TST- em crianças com menos de 5 anos de idade

Grupo de Risco	Valor TST Cut-off para Negativo	N.º TST Negativo	N.º IGRA Positivo	% Discordância IGRA Positivo
Crianças < 5 anos	< 5 mm	78	1	1,3

Os resultados apontam para a possibilidade de se efectuar sempre a quimioprofilaxia completa, podendo dispensar-se a realização de TST e IGRA.

Neste grupo etário, a realização de TST e IGRA permite tomar opções diferentes de acordo com o seu resultado. Se ambos forem negativos 8-12 semanas após o terminus do risco de contágio, a quimioprofilaxia pode ser suspensa. Se o teste IGRA for positivo confirma-se o diagnóstico de ITBL e o tratamento deve ser efectuado.

Os resultados encontrados apontam para a hipótese de se considerar um cut-off de 10 mm no TST em crianças vacinadas, dado que ao considerarmos o cut-off ≥ 5 mm verificamos que em 43 crianças, apenas 9 tinham IGRA positivo (Tab. 10).

Nos indivíduos **imunodeprimidos**, particularmente **VIH+**, após contacto próximo com doente com TB bacilífera, um TST positivo (≥ 5 mm), torna dispensável a realização do teste IGRA, uma vez que, por si só, é suficiente para tornar esta população elegível para tratamento por ITBL ^[29].

Sempre que o resultado do TST for negativo (<5 mm) deve ser requisitado teste IGRA, o qual se for positivo confere elegibilidade para tratamento ^[29].

Os resultados obtidos permitem concluir que em 292 indivíduos VIH+ com TST negativo, o teste IGRA foi positivo em 21, correspondendo a uma discrepância IGRA+/TST- de 7,2%. Deste modo, 21 indivíduos com VIH+ foram elegíveis para tratamento por ITBL, que não o seriam com base apenas no TST (Tab. 15).

Tab. 15 - Percentagem de discordância IGRA+/TST- em indivíduos VIH+

Grupo de Risco	Valor TST Cut-off para Negativo	N.º TST Negativo	N.º IGRA Positivo	% Discordância IGRA Positivo
VIH Positivo	< 5 mm	292	21	7,2

Apesar da discrepância ser reduzida (7,2%), a realização do teste IGRA neste grupo populacional, permitiu identificar 21 indivíduos de elevado risco (10% ao ano) de desenvolver doença.

Os **profissionais de saúde** têm risco acrescido para contrair ITBL e TB doença, devido à exposição a doentes bacilíferos, ao exercício da actividade em condições em que não estão devidamente implementadas as recomendações para prevenção da transmissão nosocomial e à realização de técnicas com risco elevado de transmissão do Mt.

A problemática da TB neste grupo populacional, por infecção cruzada, nos serviços de saúde, é de particular importância pela gravidade da potencial infecção por estirpes multirresistentes cuja prevalência é cerca de três vezes maior que na população em geral.

Diversos estudos, como o de Zwerling et.al. [35] demonstraram que em cenários de baixa e moderada incidência de TB, a prevalência de testes IGRA positivos em profissionais de saúde era significativamente menor comparativamente com os TST positivos.

Na avaliação efectuada verifica-se que em 708 profissionais de saúde com TST positivo, 475 tinham IGRA negativo, o que corresponde a uma discrepância de 67,1% entre os dois testes (Tab. 16). Deste modo, apenas 233 (32,9%) foram elegíveis para tratamento por ITBL. Esta avaliação encontra-se em consonância com os estudos supra mencionados.

Tab. 16 - Percentagem de discordância IGRA-/TST+ em profissionais de saúde

Grupo de Risco	Valor TST Cut-off para Positivo	N.º TST Positivo	N.º IGRA Negativo	% Discordância IGRA Negativo
Profissionais de Saúde Com BCG	≥ 10 mm	708	475	67,1

O número reduzido de profissionais de saúde (4) sem vacinação BCG não permite qualquer avaliação.

CAPITULO VI

CONCLUSÃO

A TB é uma doença com enorme impacto social, económico e na saúde pública.

Além da sua elevada incidência em muitos países, estima-se que um terço da população mundial esteja infectada pelo Mt, constituindo um importante reservatório da doença.

Nos países, como Portugal, com incidência intermédia/baixa de TB, além do diagnóstico precoce e do tratamento adequado e completo dos casos de TB activa, torna-se fundamental a redução da prevalência da infecção através da identificação e tratamento eficaz dos indivíduos infectados para que se possa prevenir o desenvolvimento da doença.

O TST foi o único teste disponível para o diagnóstico da ITBL, até ao ano 2001. Desde então surgiram os testes IGRA que constituem uma mais-valia na detecção da ITBL fundamentalmente em população com alta taxa de vacinação com BCG como é o caso da população portuguesa, dado que o seu resultado não é influenciado pela referida vacina, conferindo-lhe maior especificidade relativamente ao TST.

Em Portugal, pelas razões referidas anteriormente, os testes IGRA, são uma ferramenta indispensável na avaliação de contactos de doentes bacilíferos. O seu custo e o facto da sensibilidade dos TST ser elevada, faz com que seja benéfico utilizar as características operativas dos dois testes, em conjunto, na definição de contactos elegíveis para tratamento da ITBL.

Nos indivíduos imunocompetentes com idade superior a 5 anos e com vacinação BCG, a utilização dos testes IGRA permite diminuir significativamente o número de indivíduos elegíveis para tratamento por ITBL, em virtude da sua elevada especificidade.

Nas crianças com idade inferior a 5 anos os testes IGRA podem ser úteis na avaliação de contactos de doentes bacilíferos, mas o facto destas crianças terem de efectuar tratamento quimioprolático independentemente dos resultados de TST e IGRA, constitui um argumento a favor da hipótese da manutenção desse tratamento sem avaliação de ITBL. A realização de TST e IGRA 8-12 semanas após terminar o risco de infecciosidade do caso índice, permite suspender tratamento de quimioprofilaxia se os dois testes forem negativos. Se o teste IGRA for positivo deve ser efectuado tratamento de ITBL.

Em imunodeprimidos, particularmente infectados pelo VIH, em que o objectivo é não deixar de tratar nenhum indivíduo com ITBL, pelo elevado risco de desenvolver doença, a utilização de TST com cut-off de 5 mm e teste IGRAs torna-se benéfica.

Relativamente aos profissionais de saúde, ainda não existem orientações nacionais no que respeita a critérios de avaliação de ITBL. Contudo, esta avaliação deve ser efectuada, quer no contexto de rastreio decorrente de exposição a doente bacilífero (em situações que não foram respeitadas as normas de prevenção da transmissão) quer em contexto de avaliação de risco dos serviços de saúde.

A realização de testes IGRAs, isoladamente ou em associação com TST, é fundamental na avaliação de ITBL em profissionais de saúde, conforme se constata no presente estudo.

Actualmente, as principais directrizes a nível mundial recomendam o uso do IGRAs como teste complementar do teste tuberculínico de forma a aumentar a sensibilidade e especificidade do processo de rastreio em pessoas com risco acrescido de evolução da infecção para doença activa e sempre que exista intenção de instituir terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Gomes M, Sotto-Mayor R, Antunes F. Tratado de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Pneumologia; 2003.
- 2 Horsburgh C. Epidemiology of tuberculosis: Official reprint from up to date; 2013.
- 3 Pina J. A Tuberculose na Viragem do Milénio; 2000.
- 4 Almeida R. A Tuberculose: Doença do Passado, do Presente e do Futuro; 1994.
- 5 Conde MB, Souza GM, Kritski. A Rede TB: Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose, Tuberculose sem medo. Editora Atheneu, 1ª edição, São Paulo; 2002.
- 6 World Health Organization. Global tuberculosis control 2010. WHO Report, Geneve, Switzerland; 2010.
- 7 Mack U, Migliori B, Sester M, Rieder L, Ehlers S, Goletti D, et al. European Respiratory Journal. LTBI - latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TB NET consensus statement; 2012.
- 8 World Health Organization. Global Tuberculosis Report, Geneve, Switzerland; 2013.
- 9 European Centre for Disease Prevention and Control. WHO - Regional Office for Europe: Surveillance Reports Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe; 2013.
- 10 Dinis A, Duarte R, et al. Direcção-Geral da Saúde: Portugal Infecção VIH/SIDA e Tuberculose em números 2013 - Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA; 2013.
- 11 Dinis A, Duarte R. Direcção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose, Ponto da Situação Epidemiológica e de Desempenho, Relatório para o dia Mundial da Tuberculose; 2013.
- 12 Administração Regional de Saúde do Norte. Programa de Luta contra a Tuberculose na Região de Saúde do Norte: Caracterização da Utilização dos testes IGRA em 2010; 2011.
- 13 Pai M, Denkinger CM, Kik S, Rangaka X, et al. American Society for Microbiology, Clinical Microbiology Reviews: Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis infection; 2014.

- 14 Centers for Disease Control and Prevention. TB Elimination, Tuberculin Skin Testing, Atlanta; 2011.
- 15 World Health Organization. Tuberculosis: Facts sheet n.º 104, Geneve; 2012.
- 16 Stewart GR, Robertson BD, Young DB. Tuberculosis: a problem with persistence. *Nat. Rev. Microbiol.* 2003, Nov. 1-(2):97-105, Review, Tuberculosis: Facts sheet n.º 104, Geneve; 2012.
- 17 Direcção-Geral da Saúde, Circular Informativa N.º 6/DT de 23/02/2007.
- 18 Janssen P, Roux-Lombard P, Perneger T, Metzger M, Vivien R, Rochart T. *European Respiratory Journal*, 30: 722-727; 2007.
- 19 Mazurek H, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K. Centers for Disease Control and Prevention - Department of Health and Human Services - Recommendations and Reports, June 25, Vol. 59, No. RR-5; 2010.
- 20 Rodrigues J, Betencourt C, João I, Sarioglou K, et al. Instituto Nacional de Saúde - Boletim Epidemiológico, Aplicação dos testes IGRA na detecção da tuberculose latente: o geral e o particular; 2013.
- 21 Leung C, Rieder L, Lange C, Yew W. *European Respiratory Journal: Treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis*, 37:690-711; 2011.
- 22 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Tratamento da Tuberculose Latente - Revisão das Normas.
- 23 Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests, Boosting, conversion and reversion. *American Journal Respiratory, C Car Med*, 159: 15-21; 1999.
- 24 Pai M, Rileu LW, Colford J. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review, *Lancet Infect. Dis.* Dec; 4(12):761-76; 2004.
- 25 Pai M, Menzies D. Interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection, Up to date, 2013.

- 26 Aagaard C, Brock I, Olsen A, Ottenhoff TH, Weldingh K, Andersen P. Mapping immune reactivity toward Rv2653 and Rv2654: two novel low-molecular-mass antigens found specifically in the Mycobacterium tuberculosis complex, J Infect Dis. 2004 Mar 1; 189(5):812-9, Epub; 2004.
- 27 Direcção-Geral da Saúde. Orientação N.º 012/2011 de 06/05/2011, Posição da Direcção-Geral da Saúde sobre o uso dos testes IGRA para o diagnóstico da Infecção Tuberculosa Latente; 2011.
- 28 Centers for Disease Control and Prevention. TB Elimination, Tuberculin Skin Testing Atlanta: CDC; 2011.
- 29 Direcção-Geral da Saúde. Circular Informativa N.º 04/PNT de 11/02/2010, Tuberculose Latente: Projecto de expansão dos testes IGRA - Utilização dos testes interferão-gama para o diagnóstico da tuberculose latente e activa, na prática clínica; 2010.
- 30 Duarte R. Tuberculose, Fundação Portuguesa do Pulmão; 2013.
- 31 Duarte R, Villar M, Carvalho A. Revista Portuguesa de Pneumologia: Tratamento da Infecção de Tuberculose latente - As recomendações actuais, Vol XVI N.º 5; 2010.
- 32 Pai M, MD, PhD; Menzies D. Diagnosis of latent tuberculosis infection (tuberculosis screening) in HIV-negative adults; 2013.
- 33 Correia A, Duarte R. Administração Regional de Saúde do Norte I.P - Departamento de Saúde Pública - Planeamento do rastreio de contactos de doentes com tuberculose; 2013.
- 34 Quantiferon TB Gold: Bio-trabalho-2012.
<http://bio-trabalho.blogspot.pt/2012/08/quantiferon-tb-gold-html>
- 35 Zwerling A, Hof V, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M. Interferon gamma release assay for tuberculosis, screening of healthcares workers: a systemic review. Thorax 67: 62-70; 2012.



Versão 2.62

Resultado do QuantiFERON®-TB Gold in-Tube

Data do ciclo:

Operador:

Número do ciclo:

Número de lote do kit:

Ciclo do exame ELISA válido.

Resultados						
ID do paciente	Nil	TB Ag	Mitógeno	TB Ag - Nil	Mitógeno - Nil	Resultado
LA	0,01	0,01	2,64	0,00	2,83	NEGATIVO

Pdr.	Conc	Média	% de CV	Resultado do CQ
S1	4,00	2,090	2,7	APROVADO
S2	1,00	0,722	0,4	APROVADO
S3	0,25	0,256	N/A	APROVADO
S4	0,00	0,051	N/A	APROVADO

Intercepção: -0,3178 Declive: 0,7579 Coeficiente de correlação: 1,00 (APROVADO)

Dados brutos (DB)

Nil	TB Ag	Mitógeno
0,027	0,024	1,604

QuantiFERON®-TB Gold In-Tube results are interpreted as follows:

NOTE: Diagnosing or excluding tuberculosis disease, and assessing the probability of LTBI, requires a combination of epidemiological, historical, medical, and diagnostic findings that should be taken into account when interpreting QuantiFERON®-TB Gold II results.

Nil ¹ (IU/mL)	TB Antigen minus Nil (IU/mL)	QuantiFERON®-TB Gold II Result	Report/Interpretation
<= 8.0	< 0.35	Negative	<i>M. tuberculosis</i> infection NOT likely
	>= 0.35 and < 25% of Nil value		
	>= 0.35 and >= 25% of Nil value	Positive	<i>M. tuberculosis</i> infection likely
> 8.0	Any	Indeterminate	Result are indeterminate for TB Antigen responsiveness

¹Nil control must be <= 8.0 IU/mL for a subject to have a valid QuantiFERON®-TB Gold In-Tube result.

The IFN-gamma level of the Nil control is considered background and is subtracted from the TB Antigen result for that blood specimen. In clinical studies, less than 0.25% of subjects had IFN-gamma levels of > 8.0 IU/mL for the Nil control.

The cut-off for the QuantiFERON®-TB Gold In-Tube test is 0.35 IU/mL above the Nil control (and TB Antigen minus Nil is >=25% of the Nil control) for the TB Antigen stimulated plasma sample. Individuals displaying a response to the TB Antigen above this cut-off are likely to be infected with *M. tuberculosis*.

The magnitude of the measured IFN-gamma level cannot be correlated with stage or degree of infection, level of immune responsiveness, or likelihood for progression to active disease. A positive QuantiFERON®-TB Gold In-Tube result does not necessarily indicate the presence of active tuberculosis disease. Other diagnostic procedures, such as X-ray examination of the chest and microbiological examination of sputum, should be used when TB disease is suspected.

Where a poor response due to an immunosuppressive condition or medication is suspected, a Mitogen control may be used to monitor a subject's capacity to produce IFN-gamma. This can be achieved by repeating the test incorporating a Mitogen control tube.



Versão 2.62

Resultado do QuantiFERON®-TB Gold in-Tube

Data do ciclo:

Operador:

Número do ciclo:

Número de lote do kit:

Ciclo do exame ELISA válido.

Resultados				
ID do paciente	Nil	TB Ag	TB Ag - Nil	Resultado
LA	0,06	6,52	6,46	POSITIVO

Pdr.	Conc	Média	% de CV	Resultado do CQ
S1	4,00	2,090	2,7	APROVADO
S2	1,00	0,722	0,4	APROVADO
S3	0,25	0,256	N/A	APROVADO
S4	0,00	0,051	N/A	APROVADO

Interceptação: -0,3178 Declive: 0,7579 Coeficiente de correlação: 1,00 (APROVADO)

Dados brutos (DB)

Nil	TB Ag
0,086	3,013

QuantiFERON®-TB Gold In-Tube results are interpreted as follows:

NOTE: Diagnosing or excluding tuberculosis disease, and assessing the probability of LTBI, requires a combination of epidemiological, historical, medical, and diagnostic findings that should be taken into account when interpreting QuantiFERON®-TB Gold II results.

Nil ¹ (IU/mL)	TB Antigen minus Nil (IU/mL)	QuantiFERON®-TB Gold II Result	Report/Interpretation
≤ 8.0	< 0.35	Negative	<i>M. tuberculosis</i> infection NOT likely
	≥ 0.35 and < 25% of Nil value		
	≥ 0.35 and ≥ 25% of Nil value	Positive	<i>M. tuberculosis</i> infection likely
> 8.0	Any	Indeterminate	Result are indeterminate for TB Antigen responsiveness

¹Nil control must be ≤ 8.0 IU/mL for a subject to have a valid QuantiFERON®-TB Gold In-Tube result.

The IFN-gamma level of the Nil control is considered background and is subtracted from the TB Antigen result for that blood specimen. In clinical studies, less than 0.25% of subjects had IFN-gamma levels of > 8.0 IU/mL for the Nil control.

The cut-off for the QuantiFERON®-TB Gold In-Tube test is 0.35 IU/mL above the Nil control (and TB Antigen minus Nil is ≥ 25% of the Nil control) for the TB Antigen stimulated plasma sample. Individuals displaying a response to the TB Antigen above this cut-off are likely to be infected with *M. tuberculosis*.

The magnitude of the measured IFN-gamma level cannot be correlated with stage or degree of infection, level of immune responsiveness, or likelihood for progression to active disease. A positive QuantiFERON®-TB Gold In-Tube result does not necessarily indicate the presence of active tuberculosis disease. Other diagnostic procedures, such as X-ray examination of the chest and microbiological examination of sputum, should be used when TB disease is suspected.

Where a poor response due to an immunosuppressive condition or medication is suspected, a Mitogen control may be used to monitor a subject's capacity to produce IFN-gamma. This can be achieved by repeating the test incorporating a Mitogen control tube.