



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

ALEXANDRE AUGUSTO BERNARDO AFONSO

***COMPARAÇÃO ENTRE REGISTOS DO TESTE TUBERCULÍNICO NO  
PASSADO E "INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAY" ATUAL EM  
PROFISSIONAIS DE SAÚDE EXPOSTOS EM CONTEXTO  
HOSPITALAR***

Dissertação de Mestrado em Saúde Ocupacional  
ÁREA CIENTÍFICA DE SAÚDE OCUPACIONAL

Trabalho realizado sob a orientação de:  
ANTÓNIO JORGE CORREIA DE GOUVEIA FERREIRA  
MARIA ISABEL DA COSTA ANTUNES

DEZEMBRO DE 2020



# Índice Geral

---

Índice de Figuras.....	4
Índice de Tabelas.....	5
Lista de Abreviaturas.....	6
Resumo.....	7
Abstract.....	9
Introdução.....	11
Contextualização Epidemiológica da Tuberculose .....	13
História.....	13
Realidade Mundial.....	13
Realidade Europeia e Espaço Económico Europeu (EU/EEE) .....	14
Realidade Portuguesa .....	15
Doença por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	15
Da infeção à doença.....	16
Transmissão do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	17
Vacina BCG.....	18
Resposta imune na tuberculose .....	19
Infeção latente por TB .....	20
Diagnóstico tradicional da tuberculose latente.....	20
Evolução dos métodos de diagnóstico.....	22
Vigilância da tuberculose em Profissionais de Saúde .....	23
Objectivos .....	25
Material e Métodos.....	26
Resultados .....	27
Discussão .....	36
Conclusões .....	38
Limitações do Estudo e Propostas de Ação.....	39
Bibliografia .....	41
Anexos.....	46

## Índice de Figuras

---

Figura 1 – Eventos cronológicos após inalação de <i>M. tuberculosis</i> .....	17
Figura 2 – Classificação de risco de acordo com o local de trabalho .....	24

## Índice de Tabelas

---

Tabela 1 - Características da população do centro hospitalar .....	27
Tabela 2 - População estudada para comparação do IGRA com TST (n=92) .....	28
Tabela 3 - Resultados de IGRA e TST .....	29
Tabela 4 - Diâmetro de TST por resultados de IGRA .....	30
Tabela 5 - Concordância avaliada pelo teste de Kappa entre TST e IGRA dependendo do diâmetro de TST e do número de doses de vacina BCG.....	30
Tabela 6 - Resultado do IGRA por grupo etário.....	31
Tabela 7 - Resultado de TST por grupo etário.....	31
Tabela 8 - Resultado do IGRA por género .....	32
Tabela 9 - Resultado de TST por género .....	32
Tabela 10 - Resultado de IGRA por categoria profissional .....	32
Tabela 11 - Resultado de TST por categoria profissional .....	33
Tabela 12 - Resultado de IGRA por nº de doses de vacina BCG .....	33
Tabela 13 - Resultado de PT por nº de doses de vacina BCG .....	34
Tabela 14 - N.º doses de Vacinas BCG e idade dos trabalhadores.....	34
Tabela 15 - Tempo decorrido entre a realização da TST e o IGRA .....	34
Tabela 16 - Concordância avaliada pelo teste de Kappa entre PT e IGRA dependendo do intervalo de tempo decorrido entre os dois testes .....	35

## Lista de Abreviaturas

---

BAA – Bacilos álcool-ácido resistentes  
BCG – Bacilo de Calmette Guerin  
DGS – Direção Geral de Saúde  
ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control  
EEE – Espaço Económico Europeu  
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana  
IFN $\gamma$  – Interferon Gama  
IGRA – Interferon Gamma Releasa Assay  
IL - Interleucina  
ITBL – Infecção por Tuberculose Latente  
MCH – Complexo Principal de Histocompatibilidade  
MNTs – Micobactérias Não Tuberculosas  
NK – Natural Killer  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
QFT-GIT – QuantiFERON®-TB Gold In-Tube  
SVIG-TB – Sistema de Vigilância da Tuberculose  
TB - Tuberculose  
Th – T helper  
TNF $\alpha$  - Fator de necrose tumoral  
TST – Teste de sensibilidade à tuberculina  
UE – União Europeia

# Resumo

---

## **Introdução:**

A tuberculose é uma das doenças infecciosas mais antigas conhecida desde o século XIX, que atinge centenas de milhares de pessoas anualmente e é uma causa de morte importante em todo o mundo. Infeta predominantemente os pulmões, mas também pode atingir outros órgãos, nomeadamente pele, ossos, rins, pericárdio, entre outros. A transmissão ocorre geralmente por disseminação de aerossóis produzidos por doentes com tuberculose pulmonar infecciosa. O controlo da doença e sua transmissão assentam na rápida identificação dos casos e no tratamento adequado e atempado dos mesmos.

Em 2019 cerca de 10 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose e a esmagadora maioria dos casos ocorreu em países em vias de desenvolvimento. Em Portugal a taxa de incidência tem vindo a diminuir nos últimos anos e o nosso país é atualmente classificado como de baixa incidência (<20 casos/100,000 população). Não obstante, os profissionais de saúde têm um risco de exposição aumentado a tuberculose, o que implica avaliação e acompanhamento da exposição destes trabalhadores.

Sempre que existe uma exposição de alto risco deve proceder-se a rastreio de contactos com exclusão de doença ativa, seguida de avaliação de tuberculose latente. Para avaliação de infeção latente dispomos de testes que avaliam a resposta imune adaptativa do hospedeiro, que se inicia duas a quatro semanas após contacto inicial. Os testes mais disponíveis são o teste de sensibilidade à tuberculina (TST) e o Interferon Gamma Release Assays (IGRA). Estes testes têm virtudes e limitações e por isso importa avaliar o desempenho dos mesmos de forma a serem aplicados criteriosamente.

## **Material e métodos:**

Foram recrutados os profissionais de saúde de um Centro Hospitalar da região centro de Portugal que tiveram exposição de alto risco e foram avaliados em contexto de rastreio de contactos. Destes, foram elegíveis para o estudo aqueles que tinham evidência de ter feito um TST anterior à exposição em causa e que foram avaliados no rastreio de contactos com IGRA. Foram excluídos do estudo aqueles em que os registos não permitiram saber o diâmetro do TST ou que não colheram amostra para IGRA.

## **Resultados:**

Em 2017 e 2018 foram avaliados 344 profissionais de saúde. Destes, apenas 92 reuniram critérios de inclusão no estudo. A idade média dos estudados foi de 42,85 +/- 9,16, sendo a maioria do género feminino (75%). A categoria profissional mais frequente

foi enfermagem (69,6%) seguida da categoria assistente operacional (22,8%). Foi possível verificar que 70,65% dos incluídos tinham uma ou mais doses de vacina BCG. Em 60,9% dos casos o resultado prévio de TST era positivo, no entanto quando avaliada a resposta imune no contexto de rastreio de contactos com IGRA, apenas 15,2% estavam positivos.

Efetuamos testes de concordância estatística que encontraram baixa relação entre TST e IGRA, quando se considera TST positivo se o diâmetro da induração for superior a 10 mm e quando se considera com diâmetro superior a 15 mm.

Encontramos associação positiva entre o aumento da idade e a proporção de teste positivo, quer com TST quer IGRA. O mesmo é verdade quando se compara com o número de tomas de vacina BCG. De realçar que não foi encontrada relação entre a idade e o número de doses de vacina BCG.

Em relação ao género, não se encontraram diferenças na distribuição de positivos quer com TST, quer com IGRA, mas é preciso ter em conta que a população em análise é maioritariamente feminina.

No que toca à categoria profissional, não se encontraram diferenças nas proporções de positivos com TST ou IGRA.

### **Conclusão:**

Os testes IGRA, bem como o TST são ferramentas boas para, mas imperfeitas. O IGRA oferece algumas vantagens sobre o TST, no entanto a melhoria de *performance* é incremental e não transformacional. É importante compreender de que forma os fenómenos imunológicos e contextos de exposição passados condicionam as observações com que nos podemos deparar no presente, pois só assim podemos partir para tomada de decisões acertadas.

### **Palavras-chave:**

Tuberculose, Teste de Sensibilidade à Tuberculina (TST), *Interferon-Gamma Release Assays* (IGRA), Infecção por Tuberculose Latente (ITBL), BCG, Imunidade adaptativa



# Abstract

---

## **Introduction:**

*Tuberculosis is one of the oldest infectious diseases known since the 19th century, which affects hundreds of thousands of people annually and is a major cause of death worldwide. It predominantly infects the lungs, but it can also reach other organs, namely skin, bones, kidneys, pericardium, among others. Transmission generally occurs through the spread of aerosols produced by patients with infectious pulmonary tuberculosis. The control of the disease and its transmission are based on the rapid identification of the cases and the appropriate and timely treatment of them.*

*In 2019, around 10 million people developed tuberculosis and the overwhelming majority of cases occurred in developing countries. In Portugal the incidence rate has been decreasing in recent years and our country is currently classified as having a low incidence (<20 cases / 100,000 population). Nevertheless, health professionals have an increased risk of exposure to tuberculosis, which implies evaluating and monitoring the exposure of these workers.*

*Whenever there is a high-risk exposure, contacts should be screened to exclude active disease, followed by an evaluation of latent tuberculosis. For evaluation of latent infection, we have tests that assess the host's adaptive immune response, which starts 2 to 4 weeks after initial contact. The most available tests are the tuberculin sensitivity test (TST) and the Interferon Gamma Release Assays (IGRA). These tests have virtues and limitations and that is why it is important to evaluate their performance in order to be applied judiciously.*

## **Material and methods:**

*Health professionals from a Hospital Center in the central region of Portugal were recruited who had high risk exposure and were evaluated in the context of contact screening. Of these, those who had evidence of having had a TST prior to the exposure in question and who were evaluated in the screening of contacts with IGRA were eligible for the study. Those whose records did not allow to know the diameter of the TST or who did not take a sample for IGRA were excluded from the study.*

## **Results:**

*In 2017 and 2018, 344 health professionals were evaluated. Of these, only 92 met inclusion criteria for the study. The average age of those studied was 42.85 +/- 9.16, with the majority being female (75%). The most frequent professional category was nursing*

*(69.6%) followed by the operational assistant category (22.8%). It was possible to verify that 70.65% of those included had one or more doses of BCG vaccine.*

*In 60.9% of the cases, the previous TST result was positive, however when the immune response was assessed in the context of screening contacts with IGRA, only 15.2% were positive.*

*We performed tests of statistical agreement that found a low relationship between TST and IGRA, when considering TST positive if the diameter of the induration is greater than 10 mm and when considering with a diameter greater than 15 mm.*

*We found a positive association between increasing age and the proportion of positive tests, either with TST or IGRA. The same is true when comparing the number of doses of BCG vaccine. It should be noted that no relationship was found between age and the number of doses of BCG vaccine.*

*Regarding gender, there were no differences in the distribution of positives, either with TST or IGRA, but it must be borne in mind that the population under analysis is mostly female.*

*Regarding the professional category, there were no differences in the proportions of positives with TST or IGRA.*

**Conclusion:**

*IGRA tests, like TST, are good but imperfect tools. IGRA offers some advantages over TST, however the performance improvement is incremental and not transformational. It is important to understand how past immunological phenomena and contexts of exposure conditions the observations that we may encounter in the present, as this is the only way we can make the right decisions.*

**Key words:**

*Tuberculosis, Tuberculin Sensitivity Test (TST), Interferon-Gamma Release Assays (IGRA), Latent Tuberculosis Infection (LTBI), BCG, Adaptive Immunity.*

## Introdução

---

A tuberculose (TB) é uma doença transmissível de notificação obrigatória e é uma das 10 principais causas de problemas de saúde e de morte em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2019, cerca de 10 milhões de pessoas desenvolveram TB e a contagem de mortes fixou-se nos 1,4 milhões<sup>1</sup>. O agente causador da TB é o bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. O local de afeção primária são os pulmões, mas também pode afetar outros órgãos como por exemplo os rins ou sistema nervoso central (TB extrapulmonar)<sup>2</sup>. A sua disseminação é primariamente realizada pela inalação de aerossóis constituídos por gotículas infetadas de doentes com TB pulmonar ativa<sup>2</sup>.

Em 2019, de acordo com o relatório da OMS, cerca de 90% das pessoas que desenvolveram a doença são adultos maioritariamente do sexo masculino<sup>1</sup>. É uma doença potencialmente associada a dificuldades económicas, marginalização, estigma e discriminação<sup>1</sup>. No global, estima-se que um quarto da população mundial esteja infetada com *Mycobacterium tuberculosis* sendo que 87% dos casos estavam concentrados em 30 países com alta carga de transmissão de TB (> 100 casos/100,000 população)<sup>1</sup>.

Apesar do grande impacto que representa em termos de saúde, cerca de 85% das pessoas com tuberculose podem ser tratadas com sucesso. A OMS reporta que desde 2000, já se evitaram mais de 60 milhões de mortes quando é instituído o tratamento adequado, apesar de ainda existirem falhas no acesso universal a cuidados de saúde<sup>1</sup>.

Atendendo ao facto de existir tratamento preventivo da infeção por TB, o número de pessoas que desenvolvem doença e/ou que morrem, poderá ainda ser reduzido. As estratégias propostas passam por ações multissetoriais para abordar os determinantes da TB, como pobreza, subnutrição, infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), diabetes, tabagismo e especialmente possibilitar acesso universal a cuidados de saúde<sup>3</sup>.

Os profissionais de saúde cuja atividade implique exposição ao agente têm um risco aumentado de vir a desenvolver a doença, que neste caso deve ser considerada doença profissional. O diagnóstico e tratamento dos doentes, identificação célere dos profissionais de saúde infetados e medidas de proteção eficazes, são o pilar para reduzir o risco de exposição deste grupo. Este é um processo que se quer eficaz, regular e periódico, com avaliação inicial dos profissionais e posterior acompanhamento<sup>4</sup>.

Seguindo as orientações da Direção-Geral da Saúde (DGS), na admissão, os profissionais do Centro hospitalar em que foi realizado esta investigação, são examinados, no âmbito do exame médico de Admissão em Medicina do Trabalho, de acordo com a legislação em vigor e também para excluir TB ativa. Dependendo da avaliação de risco, o exame repete-se anualmente ou a cada dois anos<sup>4</sup>.

Mesmo tomando todas as atitudes preventivas recomendadas pela OMS, deparamo-nos com profissionais com exposição de risco elevado e nessas situações deve ser feito o rastreio de contactos<sup>5</sup>. Este inclui a exclusão de infeção ativa, seguida da importante tarefa de identificar as infeções latentes para eventualmente proporcionar tratamento preventivo<sup>4,6</sup>.

Os testes auxiliares para identificação de infeção por tuberculose latente (ITBL) disponíveis atualmente são o teste de sensibilidade à tuberculina (TST) e *Interferon Gama Release Assay* (IGRA) que medem uma resposta imune adaptativa, impossibilitando assim uma identificação direta da infeção. É no entanto incerto o tempo que essa resposta perdura na ausência de micobactérias vivas e qual a influência de contactos passados<sup>7</sup>.

# Contextualização Epidemiológica da Tuberculose

---

## História

A tuberculose tem sido uma constante na história do ser humano. Estudos em ossadas humanas com milhares de anos demonstram a existência da doença desde o neolítico<sup>8</sup>.

Hipócrates (460 – 377 a.C.) efetuou a primeira descrição conhecida de TB em doentes, relatando a presença de tubérculos e cavitações nos seus pulmões. Designou a doença por “tísica”, com base no esgotamento e emagrecimento físico que a caracteriza<sup>9</sup>.

Em Portugal há descrição de TB desde 1489, tendo sido descrito o primeiro caso no Mosteiro de Jesus, em Aveiro<sup>10</sup>.

Diversos avanços científicos como a invenção do estetoscópio por Laennec em 1818 permitiram relacionar a auscultação pulmonar com alguns achados anatomopatológicos. Apesar desta evolução da ciência, só em 1882 com a descoberta do Dr. Robert Koch é que a causa microbiológica da doença foi conhecida. A descoberta do bacilo responsável, posteriormente denominado *Mycobacterium tuberculosis*, permitiu perceber a importância da via inalatória na transmissão da doença<sup>11</sup>.

Outros meios auxiliares permitiram melhorar o diagnóstico. Entre eles há que destacar o uso da tuberculina que não teve sucesso como terapêutica preventiva, mas veio provar-se ser um importante meio diagnóstico. Também a descoberta de um novo método de coloração específico para o *M. tuberculosis* por Ziehl-Neelsen e os raios X por Wilhelm Conrad Röntgen tiveram impacto profundo neste diagnóstico<sup>12</sup>.

## Realidade Mundial

Estima-se que cerca de 10 milhões de pessoas adoeceram com TB em 2019. No que concerne a mortes, cerca de 1,4 milhões terão sido vítimas desta doença,

contrastando com 2,4 milhões em 2000. Em 2019 os homens (idade >15 anos) representaram 56% das pessoas que desenvolveram TB, as mulheres (idade >15 anos) contavam com 32% e as crianças (idade <15 anos) 12%<sup>1</sup>.

Geograficamente, o sudoeste asiático teve a maior fração de novos casos, com 44%, seguido do continente africano com 25% e a região do Pacífico Ocidental com 18%. Dos 30 países considerados de alta carga pela OMS, aqueles com maior expressão foram a Índia (26%), Indonésia (8,5%), China (8,4%), Filipinas (6,0%), Paquistão (5,7%), Nigéria (4,4%), Bangladesh (3,6%) e África do Sul (3,6%), sendo estes países responsáveis por dois terços do global. Os restantes 22 da lista foram responsáveis por 21% do total global<sup>1</sup>. Em 2019, 54 países tinham uma baixa incidência de TB (<10 casos por 100.000 habitantes por ano), principalmente nas Américas e Europa, além de alguns países do Mediterrâneo Oriental e Regiões do Pacífico Ocidental<sup>13</sup>.

## Realidade Europeia e Espaço Económico Europeu (EU/EEE)

Em 2018, 30 dos 31 países da UE / EEE notificaram um total de 52.862 casos de TB, tendo surpreendentemente 87,9% dos casos sido reportados por dez países, o que mostra a assimetria entre regiões. Só a Roménia contribuiu com 23,0% dos casos notificados em 2018 (n=12205)<sup>14</sup>.

O número de notificações por 100 000 habitantes foi de 10,2 em 2018, o que segundo o relatório do *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) representa uma tendência decrescente desde o lançamento da vigilância reforçada da TB na Europa em 1996. As taxas específicas por 100 000 habitantes por país variaram de 2,3 na Islândia a 62,5 na Roménia e na maioria dos restantes países as taxas de notificação estão estáveis ou a diminuir desde 2014<sup>14,15</sup>.

Constatou-se ainda que a faixa etária dos 25 a 44 anos teve a maior taxa de notificação em 2018 (12,5 por 100.000 habitantes). No geral, a taxa em homens era o dobro da taxa em mulheres nos grupos com idade superior a 14 anos<sup>16</sup>.

## Realidade Portuguesa

Em Portugal, a taxa de notificação da tuberculose tinha vindo a diminuir até 2017, mas em 2018 houve uma pequena inversão dessa tendência. Nesse ano a taxa de notificação foi de 16.6 casos por 100 mil habitantes segundo os dados do Sistema de Vigilância da Tuberculose (SVIG-TB). Tal como em relatórios anteriores, em 2018 os distritos de Porto e Lisboa apresentaram uma taxa de notificação mais elevada com taxas de 25,3 e 23,7 casos por 100 mil habitantes, respetivamente. A mediana de idades foi de 49 anos. Houve 34 casos de tuberculose em crianças com menos de 6 anos de idade e foram identificados 4 casos de formas graves, todos eles em crianças sem vacina BCG<sup>17,18</sup>.

A comorbilidade apontada como de maior risco no desenvolvimento desta doença continua a ser a infeção por vírus de imunodeficiência humana, tendo-se verificado que 8,8% dos casos de TB afetaram pessoas VIH positivas. Outros fatores de risco, tais como doenças crónicas, nomeadamente diabetes (5.81%), doença neoplásica (6%) e doença pulmonar obstrutiva crónica (4,23%) também tiveram relevância<sup>18</sup>.

A DGS reporta que em 2018 a demora mediana entre o início de sintomas e o diagnóstico foi de 80 dias, relacionando este valor com o baixo grau de suspeição da doença. Este atraso diagnóstico pode levar a maior exposição de terceiros. Também se tem verificado que o número de casos de TB bacilífera foi de 52,4%, o que traduz redução relativamente aos 63,2% relatados em 2014 e, portanto, possivelmente traduziu-se num menor grau de infecciosidade<sup>18</sup>.

## Doença por *Mycobacterium tuberculosis*

A tuberculose é causada por um bacilo do género *Mycobacterium*. É um bacilo fino, imóvel, não esporulado. Existem diversas micobactérias, no entanto as espécies conhecidas como causadores de TB são: *M. tuberculosis*, *M.bovis* e *M. africanum*. Tratam-se de microrganismos aeróbios estritos que têm uma parede celular espessa e um alto teor de lípidos o que lhes confere baixa permeabilidade e características ácido-álcool resistente. Estas características fazem com que esta seja neutra na coloração

Gram. Sendo uma bactéria ácido-álcool resistente, cora de rosa na coloração de Ziehl-Neelsen e é fluorescente à microscopia na coloração com auramina-rodamina<sup>19</sup>.

Quando inalados os bacilos tuberculosos podem ficar presos nas secreções mucosas e serem expelidos sem deixar vestígios ou podem atingir os brônquios e alvéolos. Aí os bacilos são fagocitados por macrófagos, no entanto, podem conseguir sobreviver, multiplicar-se e destruir a célula. A disseminação posterior pode ser por via linfática ou hematogénica para o resto do corpo<sup>19,20</sup>.

Os bacilos instalam-se especialmente onde há sistemas retículo-endoteliais abundantes e bem oxigenados. Inicialmente é formado um foco inflamatório inespecífico e esse fenómeno inicialmente intra-alveolar pode desenvolver-se em linfonodos regionais e/ou distantes e em outros órgãos. Em qualquer um dos locais, com a fagocitose dos bacilos por macrófagos é desencadeada uma resposta imunocelular<sup>20</sup>.

## Da infeção à doença

Após atingir os brônquios e alvéolos, os bacilos da TB percorrem caminhos distintos, como a seguir se descreve.

Se a resposta imune inata for eficaz a eliminar os bacilos, estes são destruídos e não se desenvolve uma infeção efetiva.

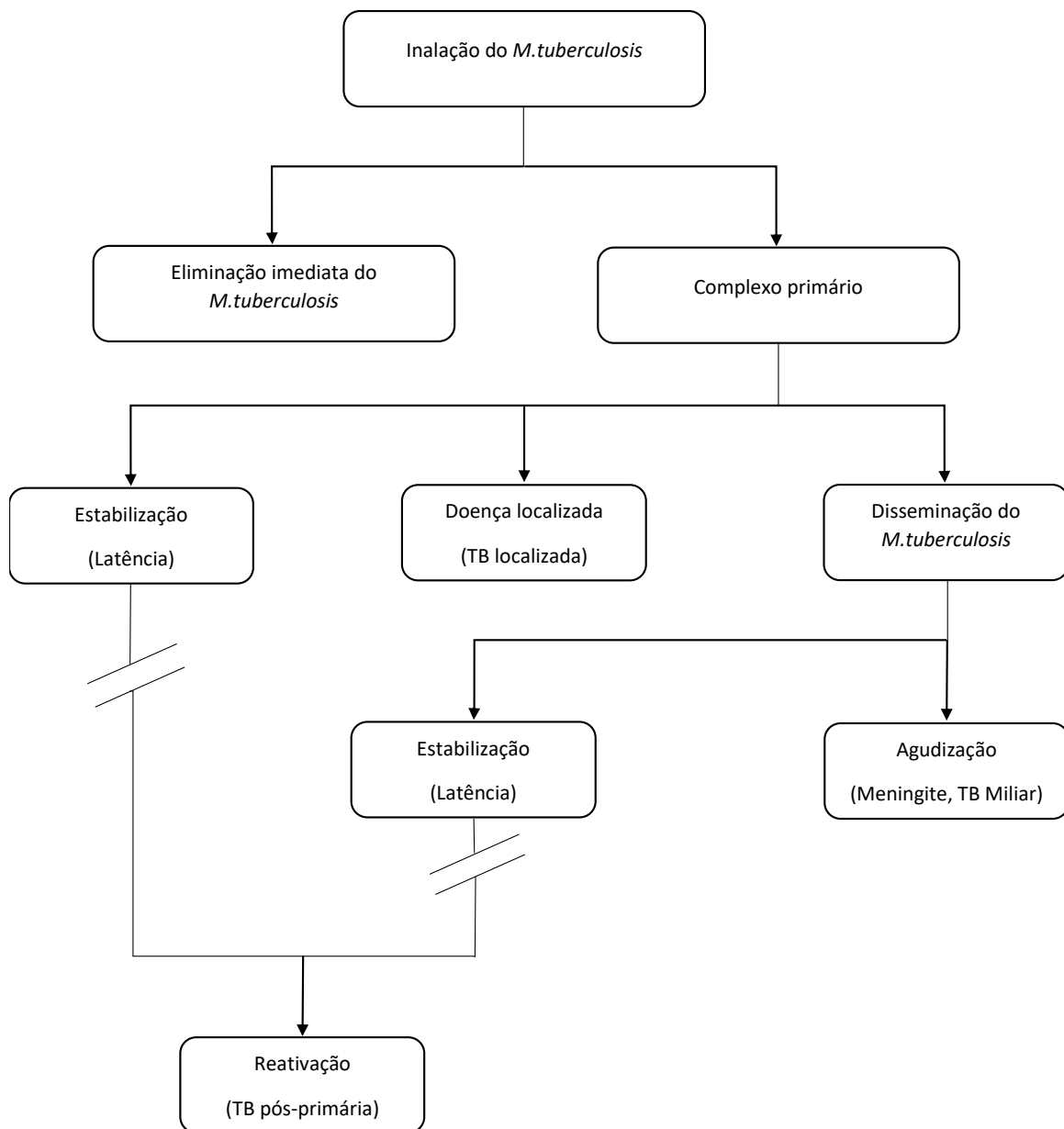
Por outro lado, como já referido, os bacilos podem resistir às defesas imunitárias e dá - se lugar à formação de um complexo primário.

A partir daqui, caso o sistema imune seja capaz de controlar a proliferação dos bacilos sem os eliminar por completo, o complexo primário fica estável e temos aquilo que se designa como infeção latente, podendo mais tarde ser reativado e dar origem a doença, a tuberculose pós-primária. Quando o complexo primário não é contido pelo sistema imune, pode originar doença clinicamente patente chamada de tuberculose primária. Isto verifica-se na minoria dos casos.

Por último, pode ocorrer disseminação hematogénea, que culmina na formação de novos complexos estáveis ou em tuberculose primária extrapulmonar (Figura 1)<sup>2</sup>.



Figura 1 – Eventos cronológicos após inalação de *M. tuberculosis*



Adaptado de van Crevel et al - Innate Immunity to Mycobacterium tuberculosis<sup>21</sup>

## Transmissão do *Mycobacterium tuberculosis*

A transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* ocorre sobretudo por via aérea, por meio de secreções respiratórias, por exemplo ao tossir ou gritar<sup>20,22,23</sup>. A tosse pode gerar

3.000 gotículas infecciosas, acontecendo o mesmo ao falar por cinco minutos e um espirro produz uma quantidade muito maior<sup>20,22,23</sup>. As gotículas de secreção que são geradas e expelidas perdem rapidamente parte de seu conteúdo de água por evaporação, deixando um núcleo de 1-2 µm de diâmetro com poucos bacilos e essas pequenas gotículas podem permanecer suspensas no ar por longos períodos<sup>23</sup>.

A infeção tuberculosa geralmente requer contato intenso e prolongado com um paciente bacilífero e que esteja a libertar bacilos para o exterior. A capacidade de transmissão da doença está associada a fatores do caso índice, o tipo de contacto e as características do indivíduo exposto. Os fatores relacionados com o caso índice incluem, entre outros, a concentração de bacilos na expectoração, intensidade e frequência da produção de gotículas e existência de cavitação pulmonar. Quanto ao tipo de contato, o risco aumenta com o tempo de contacto, com a frequência e proximidade com que ocorre. Doentes com TB pulmonar cavitada ou noutra órgão da via respiratória (laríngea, por exemplo), cuja baciloscopia é positiva têm uma taxa de transmissão muito superior à daqueles que se apresentam com baciloscopia negativa, mesmo com cultura positiva<sup>20</sup>.

## Vacina BCG

A vacina de bacilo Calmette-Guérin (BCG) existe há 80 anos e é uma das vacinas mais utilizadas a nível mundial. Tem efeito protetor contra meningite e tuberculose disseminada em crianças, no entanto não previne a infeção primária nem a reativação da infeção latente<sup>24,25</sup>.

A duração da proteção conferida pela BCG não é conhecida, existindo estudos que apontam 20 anos e outros que indicam que pode manter-se até aos 50 anos<sup>26,27</sup>

Em Portugal, a vacina que era administrada em todos as crianças à nascença, foi retirada do esquema de vacinação desde a entrada em vigor do Plano Nacional de Vacinação de 2017. A adoção desta medida teve como fundamento o facto de Portugal apresentar um baixo risco de infeção por tuberculose e assim passou a adotar-se uma estratégia de vacinação de grupos de risco segundo as recomendações da OMS. Assim a vacina está recomendada em crianças com idade inferior a 6 anos, pertencentes aos grupos de risco (por exemplo: crianças pertencentes a comunidades com risco elevado de tuberculose, provenientes ou viajantes por mais de 3 meses para países com elevada incidência de tuberculose, conviventes de pessoas com infeção VIH, dependência de

álcool ou drogas, antecedentes de tuberculose, entre outras situações que são avaliadas pelas Unidades de Saúde Pública em articulação com os Coordenadores Regionais do Programa Nacional para a Tuberculose e Centros de Diagnóstico Pneumológico) <sup>25,28</sup>.

## Resposta imune na tuberculose

Como expressão da imunidade inata, os bacilos que chegam ao alvéolo são fagocitados pelos macrófagos. Quando se dá a fagocitose, a micobactéria é incluída em um fagossoma e destruída por enzimas lisossomais.

Alguns dos seus antígenos são processados e apresentados aos linfócitos T CD4+ (via MCH II) e CD8+ (via MCH I). Os macrófagos funcionam como células apresentadoras de antígenos e podem definir o curso da resposta de imunidade adaptativa (Th1 ou Th2). Essa definição é baseada no reconhecimento específico entre diferentes células e na secreção de fatores solúveis como citocinas e quimiocinas<sup>29</sup>.

A resposta imune adaptativa depende da eficiência da resposta imune inata. Se os macrófagos não são capazes de controlar a infecção, dá-se uma resposta imune humoral (Th2), que não é protetora para a TB<sup>29</sup>.

Por outro lado, quando os linfócitos T CD4+ são ativados e passam a produzir interferão gamma (IFN $\gamma$ ), temos uma imunidade celular robusta pois o IFN $\gamma$  tem capacidade de aumentar a função microbicida dos macrófagos. Uma citocina fundamental é a IL-12, pois induz a produção de IFN $\gamma$  por linfócitos T CD4 +, CD8 + e células NK. Esta IL-12 aumenta ainda a proliferação de linfócitos T CD4 + e amplifica a citotoxicidade de linfócitos CD8+ <sup>29</sup>.

Sabe-se que existe uma correlação entre a produção de IFN $\gamma$  e as manifestações clínicas da doença visto que quanto mais grave é a doença, menos as células mononucleares do sangue periférico produzem IFN $\gamma$  e à medida que o tratamento progride, essa produção é novamente expressada<sup>30</sup>.

Outra citocina essencial na resposta celular ao *Mycobacterium tuberculosis* é o TNF $\alpha$ , pois contribui para a formação do granuloma e pode eventualmente prevenir a disseminação da infecção, a partir das formas latentes. Além disso, o TNF $\alpha$  induz a expressão de fatores quimiotáticos que recrutam outras células do sistema imunológico para o local da infecção<sup>21</sup>.

## Infeção latente por TB

A infeção latente por TB (ITBL) acontece quando a infeção inicial não progride para doença, mas existem bacilos da TB vivos. Caracteriza-se por ser um estado de contenção da multiplicação do *M. tuberculosis* pelas defesas do hospedeiro, que impedem o desenvolvimento de lesões orgânicas com significado patológico, no qual existe uma resposta imunológica persistente à estimulação pelos antígenos da micobactéria, que se encontra num estado quiescente<sup>31</sup>.

Os indivíduos com ITBL não têm sinais e sintomas de doença ativa nem transmitem a infeção<sup>32</sup>. Estes indivíduos encontram-se, contudo, em risco de desenvolver doença ativa e de se tornarem contagiosos, uma vez que o bacilo permanece viável. Estima-se que uma pessoa com infeção latente tem um risco de 5% a 15% de vir a sofrer reativação da mesma ao longo da sua vida, ocorrendo a maioria dos casos nos primeiros dois anos após a infeção inicial. A progressão para doença ativa depende de diversos fatores, sendo que a depressão do estado imunitário do indivíduo contribui com o maior peso para essa reativação<sup>33</sup>. A grande parcela de novos casos de tuberculose em países de baixa incidência deve-se à reativação da infeção, o que destaca a importância do diagnóstico e tratamento preventivo de casos ITBL no combate à tuberculose nestes locais<sup>32</sup>.

Em Portugal, país de baixa prevalência atual, muitos casos de TB ativa são decorrentes da reativação de uma infeção latente, no entanto, ainda não temos um teste que constitua o “padrão Gold standard” para o diagnóstico de ITBL.

## Diagnóstico tradicional da tuberculose latente

Com um século de história, o teste de sensibilidade à tuberculina (TST), também conhecido como teste de Mantoux (médico que desenvolveu a técnica em 1908), tem sido usado para inferir ITBL<sup>34</sup>. Continua a ser o teste mais usado para infeção por TB no mundo devido ao seu baixo custo e viabilidade de implementação em locais com poucos recursos uma vez que não há necessidade de equipamentos ou procedimentos laboratoriais complexos. A injeção intradérmica de tuberculina causa reação de hipersensibilidade retardada se uma pessoa tiver infeção por TB. As células T estão sensibilizadas devido à

infecção prévia e a tuberculina causa resposta imune no local do teste, causando uma reação inflamatória<sup>35</sup>.

O local ideal para a injeção é o lado palmar do antebraço esquerdo, a 5–10 cm da articulação do cotovelo, livre de margens musculares, cabelos, veias, tatuagens, feridas ou cicatrizes. A injeção adequada resulta numa pápula de 6–10 mm de diâmetro. Se a pápula tiver menos de 6 mm de diâmetro, o teste deve ser repetido. O teste deve ser lido entre 48-72 horas (nunca antes de 48 horas ou após 72 horas). A leitura deve ser realizada com boa luminosidade, com o antebraço ligeiramente flexionado no cotovelo. Deve avaliar-se a presença de endurecimento (área palpável, elevada e endurecida ou inchaço) e não da área de eritema ou vermelhidão<sup>36</sup>.

O TST não mede a imunidade à TB, mas sim o grau de hipersensibilidade à tuberculina. O resultado é interpretado considerando o risco de a pessoa estar infetada com TB e o tamanho do endurecimento em milímetros. Não há correlação entre o tamanho do endurecimento e a probabilidade de ter doença TB atual (baixo valor preditivo positivo) ou risco futuro de desenvolver doença. Também não há correlação entre o tamanho das reações após a vacinação com BCG e a proteção contra a tuberculose<sup>34</sup>. Os resultados do TST devem ser interpretados cuidadosamente, considerando os fatores de risco clínicos individuais antes de determinar o tamanho da induração que é positiva (5 mm, 10 mm ou 15 mm). A formação de vesículas, bolhas, linfangite, ulceração e necrose no local do teste também devem ser observadas, pois podem indicar um alto grau de sensibilidade à tuberculina e, portanto, a presença de infecção por TB<sup>37</sup>.

Um teste negativo pode indicar a ausência de infecção por tuberculose ou que a pessoa adquiriu infecção recentemente e ainda não passou tempo suficiente para reação imunológica ao teste cutâneo, uma vez que desde a infecção até ao desenvolvimento da imunidade mediada por células, há um período de janela de até 12 semanas. Outros casos de resultados negativos incluem compromissos imunológicos, especialmente VIH e baixa contagem de células T CD4 ou outras alterações imunes como o uso de fármacos imunossupressores. É importante não esquecer que outro problema importante do TST é a subjetividade da medição, principalmente quando efetuado por pessoal não treinado, algo cada vez mais frequente em países com baixa incidência de tuberculose<sup>38</sup>

### **Resultados falso-positivos**

Podemos ter um teste positivo, embora não exista infecção por TB. As causas podem incluir infecção por micobactérias não tuberculosas, BCG anterior (a vacina pode dar resultado falso-positivo por muitos anos), erros na administração do TST ou na interpretação da reação. Sabemos ainda que resultados positivos em populações de

baixo risco e em situações de baixo risco de exposição devem ser considerados falso-positivos devido à baixa especificidade do TST<sup>6,35-37</sup>.

### **Resultados falso-negativos**

Um resultado negativo leva a pensar que não houve contacto com o bacilo. No entanto, existem falso-negativos ou casos de diminuição da capacidade de resposta à tuberculina. Entre elas anergia cutânea (devido ao sistema imunológico comprometido ou medicação imunossupressora), infeção recente de TB (dentro das 12 semanas pós exposição) ou infeção por TB antiga. Crianças com menos de cinco anos de idade, vacinação com vírus vivo recente ou doenças virais também se associam a resultados falso-negativos. Outras situações prendem-se com erro na administração de TST (injeção subcutânea, dose insuficiente) ou interpretação da reação<sup>6,35-37</sup>.

## **Evolução dos métodos de diagnóstico**

Na tentativa de superar as limitações do TST, foram desenvolvidos novos testes que medem a libertação de interferão gama em resposta a antígenos específicos do *M. tuberculosis*<sup>31,39,40</sup>.

Os leucócitos de indivíduos infetados com *M. tuberculosis* libertam interferão gama quando misturados com antígenos derivados do *M. tuberculosis*. O reconhecimento de que o interferon gama desempenha um papel crítico na regulação das respostas imunes mediadas por células à infeção por *M. tuberculosis* levou ao desenvolvimento de IGRAs<sup>41</sup>.

Os IGRAs detetam a sensibilização ao *M. tuberculosis* medindo a libertação de IFN- $\gamma$  avaliando a resposta a proteínas específicas de *M. tuberculosis*, ESAT-6 e CFP-10. Essas proteínas estão presentes no complexo *M. tuberculosis* e estimulam a libertação mensurável de IFN-g na maioria das pessoas infetadas, mas estão ausentes nas estirpes da vacina BCG e na maioria das micobactérias não tuberculosas<sup>39</sup>.

Existem 2 tipos de IGRA mais utilizados, um que mede a libertação de IFN- $\gamma$  após o cultivo de sangue total com os antígenos por 18-24 horas, QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) e o teste T-SPOT.TB<sup>39</sup>.

Esses testes ganharam aceitação nos últimos anos para substituir o TST em países com baixa carga de TB, devido à sua melhor correlação com a exposição ao *M. tuberculosis* e sua maior especificidade na população vacinada com BCG, particularmente em indivíduos que foram vacinados após a infância<sup>42</sup>.

### **Sensibilidade e Especificidade dos testes IGRA**

Como já referido, os testes IGRA têm alta especificidade, e não são afetados pela vacinação com BCG. O valor de especificidade encontrado está na ordem dos 95%<sup>42,43</sup>. Deve referir-se que em populações não vacinadas com BCG, a especificidade do TST também é alta (97%), mas quando se avaliam populações vacinadas, a especificidade é muito menor (aproximadamente 60%) e variável, dependendo de quando e com que frequência o BCG foi administrado<sup>39</sup>.

Em termos de sensibilidade, o T-SPOT.TB parece ser mais sensível que o QFT-GIT ou TST. A sensibilidade encontrada para estes testes foi de 90%, 80% e 80%, respectivamente<sup>39</sup>.

A sensibilidade pode ser afetada pelo estado imunitário das pessoas e verificou-se que está diminuída para pessoas VIH positivas e em crianças<sup>44,45</sup>.

Embora seja baseado em evidências limitadas, os IGRAs parecem não ser afetados pela maioria das infecções por micobactérias não tuberculosas (MNTs), que podem causar TSTs falso-positivos<sup>7,42</sup>. No entanto, a infecção por *M. marinum* ou *M. kansasii*, que expressam ESAT-6 ou CFP-10, podem apresentar resultados positivos em IGRAs ou TST<sup>46</sup>.

## **Vigilância da tuberculose em Profissionais de Saúde**

Devido a uma potencial maior exposição dos profissionais de saúde a pessoas com doença ativa, estes são considerados um grupo de risco acrescido de infecção pelo *M. tuberculosis* e apesar de não existirem registos oficiais de incidência e prevalência de tuberculose em profissionais, estima-se que possa existir uma incidência três a sete vezes superior à da população em geral<sup>47</sup>.

O risco de transmissão de *M. tuberculosis* nos estabelecimentos de saúde prende-se com a prevalência local de tuberculose, a efetividade dos programas de controlo da infecção implementados, o local de trabalho e os procedimentos executados<sup>4,5</sup>.

No sentido de reduzir este risco, é essencial o diagnóstico e tratamento dos doentes, identificação célere dos profissionais de saúde infetados e a adoção de medidas de proteção eficazes<sup>5</sup>.

Para iniciar o processo, a instituição de saúde deve ter uma classificação de risco definido, segundo critérios DGS, como baixo, médio ou alto (Figura 2). Definido este risco podemos delinear o plano de rastreio que independentemente do patamar de risco inclui uma avaliação na admissão do profissional. A reavaliação periódica é dependente do patamar de risco, sendo desnecessária quando o risco é baixo. Já no caso de locais de médio risco, a reavaliação preconiza-se anual ou pelo menos de dois em dois anos. Por outro lado, nos locais de alto risco, em que há evidência de transmissão de doença, a atitude a tomar não é a de rastreio, mas sim a de intervenção ativa para identificação de causas e sua resolução, até se poder estabelecer um nível de risco médio<sup>4</sup>.

Em situações excecionais em que se verifica exposição significativa a um doente com tuberculose ativa e com alto risco de transmissão, sem que tenham sido tomadas medidas de controlo de infeção adequadas, deve ser realizado o rastreio de contactos. São consideradas situações de exposição significativa aquelas que incluem procedimentos técnicos de risco acrescido como laringoscopia, broncoscopia, aspiração de secreções, intubação, nebulizações, autópsia e ainda os contatos próximos cumulativos com doentes infecciosos (8 horas no caso de exame direto da expetoração positivo da fonte ou 40 horas no caso do exame direto da expetoração ser negativo). Este rastreio de contactos inclui a realização de um teste de avaliação da resposta imunológica (TST e IGRA) que deve ser repetido oito a dez semanas após a exposição no caso do inicial ser negativo<sup>4</sup>.

Figura 2 – Classificação de risco de acordo com o local de trabalho

	Classificação de risco		
	Baixo risco	Médio risco	Alto risco
<b>Hospital &lt;200 camas</b>	<3 doentes com TB / ano	≥3 doentes com TB / ano	Evidência de transmissão de <i>M.tuberculosis</i> , independente do local.
<b>Hospital ≥200 camas</b>	<6 doentes com TB / ano	≥6 doentes com TB / ano	
<b>Ambulatório</b>	<3 doentes com TB / ano	≥3 doentes com TB / ano	
<b>Locais de atendimento a doentes com tuberculose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doentes sem TB ativa.</li> <li>Presença de mecanismos de controlo de infeção perante a suspeita de TB. <ul style="list-style-type: none"> <li>Ausência de procedimentos geradores de aerossóis ou indutores de tosse.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doentes com TB ativa.</li> <li>Sem mecanismos de controlo de infeção perante a suspeita de TB. <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocorrência de procedimentos geradores de aerossóis ou indutores de tosse.</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Laboratórios</b>	Sem manipulação de <i>M.tuberculosis</i>	Com manipulação de <i>M.tuberculosis</i>	

Adaptado de DGS - Vigilância da Tuberculose nos profissionais de saúde<sup>4</sup>



## Objectivos

---

- Realizar uma avaliação epidemiológica de tuberculose latente dos profissionais de saúde que tiveram exposições de risco elevado.
- Realizar estudo de prevalência de ITBL em profissionais de saúde através do diagnóstico laboratorial com recurso a QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test.
- Realizar uma análise retrospectiva e de concordância entre os resultados do teste IGRA (QuantiFERON-TB Gold®) e o registo de TST num Centro Hospitalar Terciário.
- Avaliar a mais-valia dos testes IGRA neste contexto e grupo profissional.
- Reforçar a importância da necessidade da avaliação inicial e periódica dos profissionais das instituições de saúde.

## Material e Métodos

---

Foi realizado um estudo de investigação retrospectivo num Centro Hospitalar de grande dimensão da região Centro de Portugal. A informação clínica foi consultada recorrendo ao processo clínico individual dos profissionais de saúde arquivado no Serviço de Saúde Ocupacional.

Foram recrutados os profissionais de saúde que, em 2017 e 2018, tiveram exposição de alto risco a tuberculose, de acordo com a definição adotada pela DGS<sup>4</sup>, e foram avaliados em contexto de rastreio de contactos, nos termos da Orientação N.º 010/2014 de 25/06/2014 sobre a Vigilância da tuberculose nos profissionais de saúde.

Destes, foram elegíveis para o estudo aqueles que tinham evidência de ter feito um TST anterior à exposição em causa e que foram avaliados no rastreio de contactos com IGRA. Foram excluídos do estudo aqueles em que os registos não permitiram saber o diâmetro do TST ou que não realizaram a colheita de sangue para IGRA.

O projeto desta dissertação foi apresentado ao Conselho Científico e à Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, tendo sido aprovado sem alterações.

### **Métodos estatísticos:**

A base de dados e a análise estatística foram realizadas com o auxílio do programa IBM SPSS Statistics versão 26.

A análise estatística compreendeu uma análise descritiva com valores das frequências absolutas e relativas, das medidas de tendência central (média, moda e mediana) e das medidas de dispersão (amplitude/intervalo de variação desvio padrão). A associação entre variáveis categóricas foi analisada através do Qui-quadrado para a Independência e teste Exato de Fisher. A concordância entre o TST e o IGRA foi avaliada através do cálculo dos valores dos coeficientes de Kappa<sup>48</sup>. A interpretação estatística no que diz respeito à rejeição da hipótese nula (H0) assumiu-se como probabilidade de significância  $p\text{-value} \leq 0,05$ .

## Resultados

---

### População do Centro Hospitalar

Nos anos 2017 e 2018 em que este estudo foi realizado, a população do centro hospitalar era composta por 7874 trabalhadores.

A média de idades foi de  $45 \pm 10,10$  anos. A maioria da população é do género feminino (n=5830; 74,04%). Nestes anos, a maioria dos trabalhadores eram enfermeiros, correspondendo a 36,75% da população (n=2894), seguidos de pessoal médico com 22,33% (n=1758) e assistentes operacionais com 21,32% (n=1679).

Tabela 1 - Características da população do centro hospitalar

<b>Idade</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
< 29 anos	690	8,76
30-39	1983	25,18
40-49	2046	25,98
50-59	2314	29,39
> 60 anos	841	10,68
<b>Género</b>		
Feminino	5830	74,04
Masculino	2044	25,96
<b>Categorias profissionais</b>		
Assistentes operacionais	1679	21,32
Assistente técnico	710	9,02
Enfermeiros	2894	36,75
Médicos	1758	22,33
Técnico de Diagnóstico e Terapêutica	493	6,26
Técnico Superior	169	2,15
Técnico Superior de Saúde	115	1,46
Outros	56	0,71

## Profissionais com exposição de risco de tuberculose

Entre 2017 e 2018 foram observados 344 profissionais de saúde em contexto de exposição a tuberculose. Destes, apenas 268 realizaram a colheita de sangue para realização de IGRA no contexto de rastreio pós-exposição a tuberculose, sendo que 22 estavam mal colhidas ou apresentaram resultados duvidosos. Destes, 92 tinham registo de pelo menos um TST prévio realizado, pelo menos um ano antes da exposição, sendo este o grupo correspondente à amostra aqui analisada.

A média de idades da população analisada foi de  $42,85 \pm 9,155$ , variando entre os 27 e 63 anos. A maioria dos trabalhadores observados foi do género feminino (n=69, 75,0% vs n=23; 25,0%). A categoria profissional com maior frequência foi a enfermagem (n=64; 69,6%), seguido de assistentes operacionais (n=21; 22,8%) e médicos (n=7; 7,6%).

Apenas em 65 trabalhadores foi possível consultar o registo prévio de vacina de BCG. Destes 72,3% (n=47) tinham realizado apenas uma administração, 21,5% (n=14) realizaram duas, e apenas 6,2% (n=4) tinham três ou mais doses.

Tabela 2 - População estudada para comparação do IGRA com TST (n=92)

<b>Idade</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
< 29 anos	7	7,6
30-39	28	30,4
40-49	30	32,6
50-59	24	26,1
> 60 anos	3	3,3
<b>Género</b>		
Feminino	69	75,0
Masculino	23	23,0
<b>Vacinação BCG</b>		
1 dose	47	72,3
2 doses	14	21,5
≥3 doses	4	6,2
<b>Categorias profissionais</b>		
Assistentes operacionais	21	22,8
Enfermeiros	64	69,6
Médicos	7	7,6

Verificamos ainda que apenas 100 profissionais realizaram a segunda colheita de IGRA, tendo sido detetado um caso de viragem de IGRA (de negativo para positivo) após

a exposição, que se verificou numa enfermeira. Registamos ainda duas viragens de positivo para negativo, também em trabalhadoras do sexo feminino de enfermagem, que apresentavam valores próximos do *cut-off*.

### Comparação entre TST e IGRA

Passámos então à análise dos resultados de IGRA pós-exposição e do TST realizado pelo menos um ano antes. Verificamos que o tempo médio passado desde a realização do TST até à realização do IGRA foi de  $18,67 \pm 8,6$  anos, variando entre o mínimo de 1 e o máximo de 35 anos.

Verificámos que 60,9% dos trabalhadores (n=56) apresentaram um resultado de TST > 10 mm, enquanto que, no momento do rastreio, apenas 15,2% (n=14) dos trabalhadores apresentaram um IGRA positivo, o que representa uma proporção bastante inferior.

Verificou-se que para TST <10 mm, 91,7% dos IGRA também foram negativos, mas quando se procurou a percentagem de IGRA positivo para TST >10mm, apurou-se que era de apenas 19,6% (Tabela 3).

Tabela 3 - Resultados de IGRA e TST

TST	IGRA					
	Negativo		Positivo		Total	
	n	%linha	N	%linha	n	%coluna
< 10 mm	33	91,7	3	8,3	36	39,1
>10 mm	45	80,4	11	19,6	56	60,9
Total	78	84,8	14	15,2	92	100

Realizámos a mesma análise, mas utilizando diferentes pontos de corte para o TST. Verificámos que a proporção de IGRA positivo aumenta à medida que aumentamos o *cut off* do TST até aos 20 mm.

Para TST negativos, isto é, inferiores a 10 mm, verificámos que a maioria dos resultados de IGRA realizados a posteriori, foram também negativos (TST 0-5 mm, 100% IGRA negativo; TST 6-10 mm, 82,4% IGRA negativo), ou seja, a maioria dos resultados foram concordantes entre os dois testes. No entanto, a proporção de IGRA negativos mantém-se elevada para valores de TST considerados positivos, sendo que o mínimo

observado foi de 66,7% para valores de TST 15-20 mm e o máximo de 87,9 para valores de TST 11-15 mm (Tabela 4).

Tabela 4 - Diâmetro de TST por resultados de IGRA

IGRA						
TST	Negativo		Positivo		Total	
	N	Linha%	N	Linha%	N	Coluna%
0-5 mm	19	100	0	0	19	20,7
6-10 mm	14	82,4	3	17,6	17	18,5
11-15 mm	29	87,9	4	12,1	33	35,9
15-20mm	10	66,7	5	33,3	15	16,3
>20 mm	6	75,0	2	25,0	8	8,7
Total	78	84,8	14	15,2	92	100

Assim, quando consideramos 10 mm como limite para TST positivo, temos uma concordância de 38,9% entre os dois testes, que aumenta para 61,1% quando consideramos este limite nos 15 mm, na total das observações. Verificamos que a concordância entre os resultados de IGRA e TST é baixa<sup>48</sup>, quer quando utilizamos 10 mm como cut off (Kappa= -0,029, p>0,05), quer quando utilizamos os 15 mm (Kappa= -0,43, p=0,19). Este resultado mantém-se quando se realiza a análise para diferentes doses de BCG, sendo o Kappa sempre inferior a zero, conforme se pode observar na tabela seguinte (Tabela 5).

Tabela 5 - Concordância avaliada pelo teste de Kappa entre TST e IGRA dependendo do diâmetro de TST e do número de doses de vacina BCG

BCG	TST	
	>10 mm Kappa (p)	> 15 mm Kappa (p)
1 dose	- 0,035 (0,17)	-0,082 (0,01)
2 doses	-0,054 (0,255)	-0,058 (0,119)
3 ou mais doses	-0,153 (0,248)	-0,231 (0,046)
Todas	-0,029 (0,141)	-0,43 (0,19)

## Associação entre resultado de IGRA e TST e antecedentes pessoais e vacinação

Em seguida, tentou-se averiguar a existência de associação entre algumas variáveis com o resultado do IGRA e TST.

Começamos por analisar a idade. Relativamente ao IGRA, encontramos associação significativa entre a idade e o resultado do teste ( $p=0,028$ ). Observando a tabela 6, verificamos que a proporção de resultados positivos é mínima para os menores de 29 anos (0%), variou entre os 6,7% e os 25% entre os 30 e os 59 anos, atingindo o máximo de 66,7% nos trabalhadores com mais de 60 anos.

Tabela 6 - Resultado do IGRA por grupo etário

Idade	IGRA				p=0,028
	Negativo		Positivo		
	N	%	n	%	
< 29 anos	7	100	0	0	
30-39	24	85,7	4	14,3	
40-49	28	93,3	2	6,7	
50-59	18	75	6	25	
> 60 anos	1	33,3	2	66,7	

$X^2= 10.911$

Relativamente ao TST esta tendência mantém-se. Encontramos associação significativa entre a idade e o resultado da prova ( $p=0,002$ ), com um aumento progressivo da proporção de positivos à medida que aumenta o grupo etário, sendo de 14,3% para menores de 29 anos, aumentando até aos 100% para maiores de 69 anos.

Tabela 7 - Resultado de TST por grupo etário

Idade	TST				p=0,002
	Negativo		Positivo		
	N	%linha	n	%linha	
< 29 anos	6	85,7	1	14,3	
30-39	16	57,1	12	42,9	
40-49	9	30	21	70	
50-59	5	20,8	19	79,2	
> 60 anos	0	0	3	100	

$X^2= 16.544$

Passamos então à análise por género. A percentagem de IGRA positivo foi ligeiramente superior no género masculino (17,4%) comparativamente ao género feminino (14,5%), não tendo sido encontrada diferença entre estas variáveis ( $p>0,05$ ), conforme podemos observar na tabela 6.

Tabela 8 - Resultado do IGRA por género

Género	IGRA				p=0,744
	Negativo		Positivo		
	N	%linha	n	%linha	
Feminino	59	85,5	10	14,5	
Masculino	19	82,6	4	17,4	

$X^2= 0.112$

Em relação ao TST, a proporção de positivos foi a mesma entre os dois géneros, pelo que, à semelhança do IGRA, não encontramos associação entre as duas variáveis (Tabela 8).

Tabela 9 - Resultado de TST por género

Género	TST				p=1
	Negativo		Positivo		
	N	%linha	n	%linha	
Feminino	27	39,1	42	60,9	
Masculino	9	39,1	14	60,9	

$X^2= 0$

Prosseguimos então com a análise por categoria profissional. Verificámos que a proporção de IGRA positivo foi de 14.3% nos assistentes operacionais, 17.2 % nos enfermeiros e 0% nos médicos, conforme descrito na tabela abaixo. Assim, não encontramos associação entre os resultados do IGRA e a categoria profissional ( $P>0.05$ ).

Tabela 10 - Resultado de IGRA por categoria profissional

Categoria	IGRA				P=0,285
	Negativo		Positivo		
	N	%	n	%	
Assistente operacional	18	85,7	3	14,3	
Enfermagem	53	82,8	11	17,2	
Pessoal médico	7	100	0	0	

$X^2= 1.463$



Na tabela 11 estão discriminados os resultados relativos ao TST. Verificamos que a proporção de positivos foi de 61.9% nos assistentes operacionais, 62.5% nos enfermeiros e 42.9% no pessoal médico, não se encontrando associação significativa entre a categoria profissional e o resultado do TST ( $P>0.05$ ).

Tabela 11 - Resultado de TST por categoria profissional

Categoria	TST				P=0,596
	Negativo		Positivo		
	N	%linha	n	%linha	
Assistente operacional	8	38,1	13	61,9	
Enfermagem	24	37,5	40	62,5	
Pessoal médico	4	57,1	3	42,9	

$X^2=1.034$

Analisámos ainda os resultados destes testes por nº de doses de vacina BCG. Relativamente ao IGRA, a proporção de positivos aumentou de forma progressiva à medida que aumentamos o nº de vacinas, com 12.8% para 1 dose, 14.3% para 2 doses e 25% para três doses. No entanto, não encontramos associação significativa entre o nº de doses de vacina BCG e o resultado do IGRA ( $P>0.05$ ) (tabela 11).

Tabela 12 - Resultado de IGRA por nº de doses de vacina BCG

Doses	IGRA				P=0,683
	Negativo		Positivo		
	N	%linha	n	%linha	
1	41	87,2	6	12,8	
2	12	85,7	2	14,3	
≥ 3	3	75	1	25	

$X^2= 0.465$

Relativamente ao TST, encontramos uma proporção de positivos de 57.4% para uma dose, 64.3% para duas doses e 50% para três ou mais doses. Não encontramos associação entre o resultado de PT e o nº de doses de vacina BCG ( $P>0.05$ ).

Tabela 13 - Resultado de PT por nº de doses de vacina BCG

Doses	TST				P=0,913
	Negativo		Positivo		
	N	%linha	n	%linha	
1	20	42,6	27	57,4	
2	5	35,7	9	64,3	
≥ 3	2	50	2	50	

$X^2= 0.333$

Por último testámos a hipótese de existir relação entre o número de doses da vacina BCG e a idade. Verificámos que o mais frequente, para todas as idades, era ter apenas uma dose de vacina BCG. Não se encontrou associação entre o grupo etário e o número de doses (tabela 14).

Tabela 14 - N.º doses de Vacinas BCG e idade dos trabalhadores

Idade	Nº de Doses						P=0,378
	1		2		≥ 3		
	N	%linha	N	%linha	N	%linha	
< 29 anos	5	50	4	40	1	10	
30-39	24	85,7	3	10,7	1	3,6	
40-49	17	70,8	6	25	1	4,2	
50-59	7	46,7	5	33,3	3	20	
> 60 anos	2	100	0	0	0	0	

$X^2= 11.567$

Procurámos avaliar se a concordância entre o IGRA e TST dependia do intervalo de tempo decorrido entre a realização dos dois exames. Assim, foi calculado o Kappa para intervalos de 10 em 10 anos, sendo que os valores se mantiveram negativos em todos eles, traduzindo uma concordância muito frustre, independentemente do tempo.

Tabela 15 - Tempo decorrido entre a realização da TST e o IGRA

Tempo (anos)	N	%
< 10	12	13,6
10 - 19	28	31,8
20 - 29	41	46,6
≥ 30	7	8,0
Total	88	100,0

Tabela 16 - Concordância avaliada pelo teste de Kappa entre PT e IGRA dependendo do intervalo de tempo decorrido entre os dois testes

<b>Tempo (anos)</b>	<b>Kappa (p)</b>
< 10	- 0,015 (0,793)
10 - 19	- 0,075 (0,101)
20 - 29	- 0,021 (0,467)
≥ 30	- 0,029 (0,624)

## Discussão

---

Os profissionais de saúde têm maior exposição a doentes com tuberculose que a população em geral. Um interessante estudo comparou estudantes de medicina e enfermagem com estudantes de engenharia, chegando à conclusão que aqueles com contacto com doentes tinham um risco 2.54 vezes maior de ter TST positivo (29.8%; 30.55% e 14.23% respetivamente) e ao fim de 4 anos de contacto com doentes, a positividade em estudantes de medicina passava de 13% para 40%<sup>49</sup>.

Verificámos que 60.9% dos trabalhadores da nossa amostra (n=56) apresentaram um resultado de TST > 10 mm, enquanto que, no momento do rastreio, apenas 15.2% (n=14) dos trabalhadores apresentaram um IGRA positivo. Estes resultados tão díspares fazem-nos questionar acerca da incidência de ITBL nos profissionais de saúde que numa meta-análise de 2011 foi apontada para 3.8% em países de baixa incidência (<50 casos/100,000 população), 6.9% em casos de incidência intermédia (50-100 casos/100,000 população) e 8.4% em países com alta incidência (>100casos /100,000 população)<sup>50</sup>.

Por um lado, tomando como referência o resultado do TST, temos uma clara expressão de maior prevalência de ITBL nos profissionais de saúde, mas tendo como referencial o IGRA esse valor baixa drasticamente. Outros estudos encontraram igualmente valores díspares, como um conduzido em Taiwan (país com incidência média com >50 casos/100,00 população) que reportou uma prevalência de ITBL de 88% com TST e 14,5% com IGRA<sup>51</sup> ou outro em Melbourne com 33.0% com TST e 6.7% com IGRA<sup>52</sup>. Já em Espanha verificou-se que em 134 profissionais de saúde a prevalência com TST foi de 8.96% e com IGRA 5.97%<sup>53</sup>.

Em Portugal, foi efetuado um estudo em 1686 profissionais de saúde na região norte que encontrou uma taxa de positividade de IGRA de 33.1% enquanto que no TST esse valor revelou-se de 78.3%<sup>54</sup>.

Uma meta-análise citada por diferentes autores sugere que a prevalência de testes IGRA positivos em profissionais de saúde é significativamente mais baixa que aquela encontrada em TST nos países com baixa ou média incidência<sup>55</sup>.

Há que ressaltar que os resultados do TST por nós encontrados são de anos diferentes e com uma amplitude temporal muito grande. Tendo em conta que as taxas de incidência em Portugal tiveram uma direção descendente até ao presente, implica que o contexto em que foram obtidos os TST mais distantes no tempo era de uma maior taxa de incidência de tuberculose na população geral<sup>17,18</sup>.

No momento da realização do estudo, não se realizava TST aos profissionais de saúde do centro hospitalar a que pertence a amostra, o que seria importante para a análise de concordância entre os testes.

Assim, fomos procurar se a concordância entre os testes estava dependente do tempo entre o TST e o IGRA. Verificámos que independentemente do tempo decorrido entre testes, a concordância era fraca.

Conhecendo a influência que a vacina BGC pode ter no resultado do TST<sup>6</sup>, tentamos analisar essa influência na concordância entre testes com base no número de doses da vacina, não tendo sido encontrada relação de concordância (tabela 4).

Procuramos saber se aqueles que a quem tinha sido administrada alguma dose de vacina BCG tinham uma proporção diferente de resultados positivos, mas não se encontrou relação estatisticamente significativa entre estas duas variáveis. No entanto há estudos que mostram que em populações vacinadas com BCG a positividade do TST é maior que o IGRA<sup>56</sup>.

De acordo com outros estudos que reportam mais resultados positivos de resposta imune a TB nas faixas etárias mais elevadas<sup>57</sup>, também no nosso estudo se constatou uma maior proporção de resultados positivos com o aumento da idade.

Em relação ao género, para qualquer dos testes não verificámos diferenças estatisticamente relevantes. Importa, contudo, lembrar que a amostra de profissionais expostos tinha uma percentagem muito superior de mulheres (75%) que é muito semelhante à distribuição por género da totalidade do centro hospitalar (74.4%).

A frequência de casos positivos foi maior nos enfermeiros; contudo em relação ao número de trabalhadores com exposição de alto risco, não se encontraram diferenças entre categorias profissionais. Este resultado não está de acordo com estudos prévios, que sugerem que enfermeiros e assistentes operacionais têm uma maior incidência de doença<sup>58</sup>.

## Conclusões

---

Tanto o IGRA como TST são boas ferramentas para avaliar a resposta imune adaptativa do hospedeiro quando contacta com o MT, mas precisamente por traduzirem essa resposta, podem não se adequar a todas as situações e a sua interpretação deve ser muito cuidada. O IGRA oferece algumas vantagens sobre o TST, no entanto a melhoria de performance é incremental e não transformacional.

O objetivo principal dos testes de rastreio IGRA e TST é identificar aqueles que beneficiam de terapia para ITBL. Infelizmente, estes testes têm limitações, pois apresentam valor preditivo positivo baixo. Também a incapacidade de distinguir reativação de reinfeção, precisão reduzida em pacientes imunocomprometidos e incapacidade de discriminar os vários estágios dentro do espectro de ITBL são fatores a ter em conta.

É fácil encontrar estudos que testam simultaneamente TST e IGRA a fim de aferir se algum dos testes é melhor perante diversos cenários<sup>36,41,53,54,57,59</sup>. Contudo não se encontraram estudos que tenham feito este tipo de comparação com distanciamento temporal de execução do TST em relação ao IGRA. É precisamente sobre essa relação entre fenómenos passados e aqueles que são analisados no imediato que este estudo se debruçou, permitindo perceber de que forma os fenómenos imunológicos e contextos de exposição passados condicionam ou podem condicionar os resultados com que nos podemos deparar no presente. No nosso estudo a concordância entre os dois testes, independentemente do tempo decorrido entre eles, foi fraca, não existindo, por este prisma, uma relação entre os resultados.

A prevalência de ITBL na população geral estima-se que seja um quarto da população mundial<sup>60</sup>. Nos profissionais de saúde há estudos que estimam que essa prevalência seja de 3.8% em países de baixa incidência<sup>50</sup>.

No nosso estudo a prevalência de ITBL nos profissionais com exposição de risco elevado foi de 15.2% segundo o resultado do IGRA, mas os TST prévios fariam acreditar que a proporção de profissionais com ITBL seria muito maior (60.9%) e seria de esperar que estes apresentassem resultados de IGRA positivos, uma vez que o que está a ser medido é a dimensão da resposta imune adaptativa (com memória celular). Estes resultados tão diferentes fazem pensar que profissionais com ITBL no passado, eventualmente tratada ou não, deixam de expressar resposta imunológica com o passar do tempo.

Podemos olhar para estes resultados de duas formas distintas. A primeira hipótese relaciona-se com o desempenho do IGRA ser menor que o esperado e, portanto, não ter sido capaz de identificar aqueles que já tinham tido um contato com o bacilo da TB e respetiva resposta imune. Isto pode acontecer por vários motivos, entre eles a qualidade de fabrico dos testes, questões pré-analíticas como o tempo entre a colheita de sangue e a incubação, volume da colheita, manuseamento violento das amostras ou hora de colheita podem ter influência no resultado.

Também as questões analíticas, como erros de manipulação, conduzem a alterações do resultado. Devemos ainda considerar os fenómenos de imunomodulação como por exemplo o que acontece após a realização de TST criando um efeito de amplificação da resposta (que não se verificou no nosso estudo).

Outra causa é a imunosenescência, isto é, os contactos distantes no tempo que tiveram como resultado um TST positivo, quando novamente testada a capacidade de resposta imune com IGRA, não conseguem traduzir fenómenos tão afastados temporalmente, mas no entanto ainda não se conseguiu estabelecer durante quanto tempo a resposta imune adaptativa se mantém<sup>7</sup>.

A segunda hipótese considera que o TST realizado há vários anos teve algum tipo de problema e reporta mais casos de contacto do que os que realmente ocorreram. Um problema comum bem conhecido é que o resultado pode refletir exposição a antígenos similares provenientes de micobactérias ambientais, *Mycobacterium bovis*, vacina BCG ou infecção prévia resolvida<sup>6,35-37</sup>. Uma outra grande hipótese da sobrestimação de ITBL prende-se com a leitura da reação de forma incorreta, por exemplo leitura do diâmetro de eritema e não da pápula<sup>6,35-37</sup>.

## Limitações do Estudo e Propostas de Ação

Uma das limitações e ao mesmo tempo uma mais-valia deste estudo é que não se encontraram outros com desenho semelhante na revisão da literatura. Isto condiciona a comparação dos nossos resultados com outros e dificulta a elaboração/extrapolação de conclusões. Há que ter em conta que este estudo só inclui profissionais de um centro hospitalar e, portanto, de uma região geográfica específica, que podem influenciar quer a população em estudo quer os comportamentos e contextos de exposição dos mesmos.

Seria interessante que fossem realizados mais estudos com esta metodologia e ao invés do que foi feito, idealmente de forma prospetiva e em mais que uma instituição e/ou região.

Ainda sobre a amostra, há que referir que a colaboração na colheita de sangue para IGRA e fornecimento de informações acerca de TST passados limitou muito o número de participantes. Em estudos futuros será benéfico incentivar os profissionais para a participação ativa.

Dentro das limitações do estudo temos a referir igualmente a limitação no tempo para estudo da amostra escolhida. Alargar o período em estudo poderia ser uma mais valia.

Também de referir que a nossa amostra foi selecionada com base numa exposição de alto risco, o que motivou o rastreio de contactos. Para além disso, engloba profissionais de saúde com diferentes percursos de vida pessoal e profissional que condicionam a interpretação dos resultados e a extrapolação para outras situações. Assim parece-nos mais que adequado sugerir que é importante alargar este tipo de estudo a uma amostra mais representativa da realidade portuguesa. Essa amostra deveria incluir para além dos profissionais de saúde, elementos da população geral ou outros grupos com quem se possam fazer comparações potenciais.

Finalizando, teria sido interessante avaliar outras variáveis como o tempo de desempenho de funções na instituição, habilitações literárias, modalidade de horário de trabalho, entre outras.

Face ao até aqui exposto, propõe-se que seja feita divulgação institucional acerca da importância da vigilância e prevenção (primária, secundária e terciária) da TB ocupacional.

Deve ainda ser reforçado o conhecimento dos profissionais acerca deste tema com a implementação de ações de formação no âmbito da saúde e segurança no trabalho, principalmente no que toca à identificação de situações de risco aumentado, uso de equipamento de proteção e vigilância de saúde.

Importa motivar os profissionais de saúde, incluindo as chefias e administração para a participação proativa e colaboração com o Serviço de Saúde Ocupacional.

Em suma, é importante que seja adotada uma cultura de saúde e segurança com extensão à sociedade e as estruturas políticas de forma a capacitar os serviços de meios materiais e recursos humanos para a aplicação prática das medidas.



## Bibliografia

---

1. World Health Organization 2020. *Global Tuberculosis Report 2020.*; 2020.
2. Leite ES, Sousa-Uva A. *Manual de Saúde Ocupacional Em Hospitais.*; 2018.
3. World Health Organisation. End TB Strategy. *World Heal Organisation.* 2013;53(9):1689-1699.
4. Santos C da S, Manzano MJ, Duarte R. Vigilância da Tuberculose nos profissionais de saúde. [Http://WwwDgsPt/Directrizes-Da-Dgs/Orientacoes-E-Circulares-Informativas/Orientacao-N-0102014-De-25062014-PdfAspx](http://WwwDgsPt/Directrizes-Da-Dgs/Orientacoes-E-Circulares-Informativas/Orientacao-N-0102014-De-25062014-PdfAspx). 2014:1-10.
5. Christof C, Nußbaumer-Streit B, Gartlehner G. *WHO Guidelines on Tuberculosis Infection Prevention and Control.*; 2020. doi:10.1055/a-1241-4321
6. World Health Organisation. *WHO Operational Handbook on Tuberculosis. Module 1: Prevention - Tuberculosis Preventive Treatment.*; 2020.
7. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: Latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2009;33(5):956-973. doi:10.1183/09031936.00120908
8. Hershkovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, et al. Tuberculosis origin: The Neolithic scenario. *Tuberculosis.* 2015;95(S1):S122-S126. doi:10.1016/j.tube.2015.02.021
9. Paneque Ramos E, Rojas Rodríguez LY, Pérez Loyola M. La Tuberculosis a través de la Historia: un enemigo de la humanidad. *Rev Habanera Ciencias Médicas.* 2018;17(3):353-363.
10. Diogo F, Milheiro R. A Tuberculose Desde os Seus Primórdios em Portugal e no Mundo. 2016.
11. Sakula A. Robert Koch: Centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. *Bull Int Union Tuberc.* 1982;57(2):111-116.
12. Mitchison DA. The diagnosis and therapy of tuberculosis during the past 100 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(7):699-706. doi:10.1164/rccm.200411-1603OE
13. World Health Organisation. Global health estimates 2016. Summary tables: deaths by cause, age and sex, by World Bank region, 2000–2016. 2018;(1):1-2. [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/).
14. European Centre for Disease Prevention, Control/WHO Regional Office for Europe. *Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe 2020 – 2018 Data.* Stockholm; 2020. doi:10.2900/0737073
15. ECDC. European Union Standards for Tuberculosis Care - 2017 update. *Eur Cent Dis Prev Control.* 2017. doi:10.2900/307948
16. European Centre for Disease Prevention and control. *Tuberculosis Annual*

- Epidemiological Report for 2018.*; 2020.
17. DGS. Tuberculose em Portugal Desafios e Estratégias 2018. *Direção-Geral da Saúde*. 2018.
  18. Direção-Geral da Saúde e Ministério da Saúde. Tuberculose em Portugal 2018 (dados provisórios) - Programa Nacional para a Tuberculose. 2019;2018. <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/tuberculose-em-portugal-2018-dados-provisorios-pdf.aspx>.
  19. John E. Bennett MDM, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: 2-Volume Set*. Elsevier Health Sciences; 2014. <https://books.google.pt/books?id=BseNCgAAQBAJ>.
  20. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. *Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium Tuberculosis in Health-Care Settings, 2005*. Vol 54.; 2005.
  21. Van Crevel R, Ottenhoff THM, Van Der Meer JWM. Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Adv Exp Med Biol*. 2003;531(2):241-247. doi:10.1007/978-1-4615-0059-9\_20
  22. Vidaurreta PG. Estudio de la utilidad del test IGRA (Quantiferón TB gold) en un hospital general. 2017.
  23. Reider HL. Bases Epidemiológicas do Controlo da Tuberculose (Tradução da 1ª edição - 1999). *Direção-Geral da Saúde*. 2001:168. [http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/TB/mat\\_tec/manuais/Union\\_Epid\\_controleTB\\_2001.pdf](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/TB/mat_tec/manuais/Union_Epid_controleTB_2001.pdf).
  24. World Health Organization. Recommendations to assure the quality , safety and efficacy of BCG vaccines. *Who*. 2013;979(745):137-185. [https://www.who.int/biologicals/BCG\\_DB\\_HK\\_23\\_April\\_2012.pdf](https://www.who.int/biologicals/BCG_DB_HK_23_April_2012.pdf).
  25. World Health Organization. BCG vaccines: WHO position paper- Recommendations. *Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93(8):73-96. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260306/WER9308.pdf;jsessionid=D241D9528A4334D3EBBCFB7E6AB6B98E?sequence=1>.
  26. Aronson EN, Comstock GW, Howard RS, Moulton LH, Rhoades ER, Harrison LH. Long-term efficacy of BCG vaccine. *J Am Med Assoc*. 2004;291(17):2086.
  27. al-Kassimi FA, al-Hajjaj MS, al-Orainey IO, Bamgboye EA. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 Pt 1):1575-1578. doi:10.1164/ajrccm.152.5.7582297
  28. Direção-Geral da Saúde. Estratégia de vacinação contra a tuberculose com a vacina BCG. 2016:1-9.

29. Schluger NW. Recent advances in our understanding of human host responses to tuberculosis. *Respir Res.* 2001;2(3):157-163. doi:10.1186/rr53
30. Torres M, Herrera T, Villareal H, Rich EA, Sada E. Cytokine profiles for peripheral blood lymphocytes from patients with active pulmonary tuberculosis and healthy household contacts in response to the 30-kilodalton antigen of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun.* 1998;66(1):176-180. doi:10.1128/iai.66.1.176-180.1998
31. DGS. Tuberculose Latente: Projecto de expansão dos testes IGRA. *Direção-Geral da Saúde.* 2010:1-12. [www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/circular-informativa-n-04pnt-de-11022010-pdf.aspx](http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/circular-informativa-n-04pnt-de-11022010-pdf.aspx).
32. World Health Organisation. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection.   
[Http://AppsWhoInt/Iris/Bitstream/10665/136471/1/9789241548908\\_EngPdf?Ua=1 &Ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_EngPdf?Ua=1&Ua=1). 2015.
33. Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection - Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis.* 2015;95(4):373-384. doi:10.1016/j.tube.2015.04.003
34. Al Zahrani K, Al Jahdali H, Menzies D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4 Pt 1):1419-1422. doi:10.1164/ajrccm.162.4.9912048
35. cdc fact sheet. TB Elimination - Targeted Tuberculosis Testing and Interpreting Tuberculin Skin Test Results. *Centers Dis Control Prev.* 2000:2-3.
36. Morán-Mendoza O, Tello-Zavala MC, Rivera-Camarillo M, Ríos-Meza Y. Comparison of different methods and times for reading the tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(10):1273-1278. doi:10.5588/ijtld.13.0147
37. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):e1-e33. doi:10.1093/cid/ciw694
38. Duarte R, Amado J, Sapage JM. Tratamento da Tuberculose latente Revisão das Normas. 2006:6-7.
39. Pai M, Denkinger CM, Kik S V., et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):3-20. doi:10.1128/CMR.00034-13
40. Zwerling A, Cojocariu M, McIntosh F, et al. TB screening in Canadian health care workers using interferon-gamma release assays. *PLoS One.* 2012;7(8). doi:10.1371/journal.pone.0043014

41. Converse PJ, Jones SL, Astemborski J, Vlahov D, Graham NMH. Comparison of a tuberculin interferon- $\gamma$  assay with the tuberculin skin test in high-risk adults: Effect of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1997;176(1):144-150. doi:10.1086/514016
42. Sester M, Sotgiu G, Lange C, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011;37(1):100-111. doi:10.1183/09031936.00114810
43. Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low-and middle-income countries: Systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2011;204(SUPPL. 4). doi:10.1093/infdis/jir410
44. Santin M, Muñoz L, Rigau D. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(3). doi:10.1371/journal.pone.0032482
45. Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC, Benedetti A, Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: Systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(8):1018-1032. doi:10.5588/ijtld.10.0631
46. Arend SM, Van Meijgaarden KE, De Boer K, et al. Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with *Mycobacterium marinum* or *M. kansasii*. *J Infect Dis.* 2002;186(12):1797-1807. doi:10.1086/345760
47. Costa JCT da, Silva R, Ferreira J, Nienhaus A. Tuberculose ativa entre profissionais de saúde em Portugal. *J Bras Pneumol.* 2011;37(5):636-645.
48. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics.* 1977;33(1):159. doi:10.2307/2529310
49. Lamberti M, Uccello R, Monaco MGL, et al. Prevalence of Latent Tuberculosis Infection and Associated Risk Factors Among 1557 Nursing Students in a Context of Low Endemicity. *Open Nurs J.* 2015;9(1):10-14. doi:10.2174/1874434601509010010
50. Baussano I, Nunn P, Williams B, Pivetta E, Bugiani M, Scano F. Tuberculosis among health care workers. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(3):488-494. doi:10.3201/eid1703.100947
51. Hung WT, Lee SSJ, Sy CL, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection in BCG-vaccinated healthcare workers by using an interferon-gamma release assay and the tuberculin skin test in an intermediate tuberculosis burden country. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(2):147-152. doi:10.1016/j.jmii.2013.07.008
52. Vinton P, Mirshahi S, Johnson P, Jenkin GA, Jolley D, Biggs B-A. Comparison of

- QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test and Tuberculin Skin Test for Identification of Latent Mycobacterium tuberculosis Infection in Healthcare Staff and Association Between Positive Test Results and Known Risk Factors for Infection. *Infect Control & Hosp Epidemiol.* 2009;30(3):215–221. doi:10.1086/595695
53. Álvarez-León EE, Espinosa-Vega E, Santana-Rodríguez É, et al. Screening for Tuberculosis Infection in Spanish Healthcare Workers Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test with the Tuberculin Skin Test. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(9):876-883. doi:10.1086/598519
  54. Costa JCT, Silva R, Sá R, Cardoso MJ, Ribeiro C, Nienhaus A. Comparison of interferon- $\gamma$  release assay and tuberculin test for screening in healthcare workers. *Rev Port Pneumol.* 2010;16(2):211-221. doi:10.1016/s0873-2159(15)30022-2
  55. Zwerling A, Van Den Hof S, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: A systematic review. *Thorax.* 2012;67(1):62-70. doi:10.1136/thx.2010.143180
  56. Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Rothel J, Mori T. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(5):442-448. doi:10.1086/504358
  57. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative performance of tuberculin skin test, Quanti FERON-TB-Gold in tube assay, and T-SpotTB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest.* 2009;135(4):1010-1018. doi:10.1378/chest.08-2048
  58. Saleiro S, Santos AR, Vidal O, Carvalho T, Costa JT, Marques JA. Tuberculose em profissionais de saúde de um serviço hospitalar. *Rev Port Pneumol.* 2007;XIII(3):149-157.
  59. Bozkanat E, Kaya H, Sezer O, et al. Comparison of tuberculin skin test and quantiferon-TB gold in tube test for diagnosis of latent tuberculosis infection in health care workers: A cross sectional study. *J Pak Med Assoc.* 2016;66(3):270-274.
  60. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):1-13. doi:10.1371/journal.pmed.1002152

# Anexos

## Anexo 1 - Parecer da comissão de ética da FMUC



FMUC FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

### COMISSÃO DE ÉTICA DA FMUC

Of. Refª **112-CE-2018**

Data 29/12 /2018

C/conhecimento ao aluno

Exma. Senhora  
Prof.ª Doutora Anabela Mota Pinto  
Diretora do Gabinete de Estudos Avançados  
da FMUC

**Assunto: Projeto de Investigação no âmbito do Mestrado em Saúde Ocupacional (refª CE-108/2018)**

**Candidato(a):** Alexandre Augusto Bernardo Afonso

**Título do Projeto:** *"Comparação entre registos do teste tuberculínico cutâneo (TST) no passado e teste "Interferon Gamma Realease Assay" (IGRA) em profissionais de saúde expostos em contexto hospitalar".*

A Comissão de Ética da Faculdade de Medicina, após análise do projeto de investigação supra identificado, decidiu emitir o parecer que a seguir se transcreve:

***"Parecer favorável não se excluindo, no entanto, a necessidade de submissão à Comissão de Ética, caso exista, da(s) Instituição(ões) onde será realizado o Projeto".***

Queira aceitar os meus melhores cumprimentos.

O Presidente,



Prof. Doutor João Manuel Pedroso de Lima

HC

SERVIÇOS TÉCNICOS DE APOIO À GESTÃO - STAG - COMISSÃO DE ÉTICA

Pólo das Ciências da Saúde • Unidade Central

Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-354 COIMBRA • PORTUGAL

Tel.: +351 239 857 708 (Ext. 542708) | Fax: +351 239 823 236

E-mail: [comissaocetica@fmed.uc.pt](mailto:comissaocetica@fmed.uc.pt) | [www.fmed.uc.pt](http://www.fmed.uc.pt)

## Anexo 2 – Parecer da comissão científica da FMUC



Nº de reg.: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

FMUC FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

### CICLOS DE ESTUDO CONDUCENTES AO GRAU DE MESTRE

#### PROPOSTA DE PROJECTO DE DISSERTAÇÃO E DE ORIENTAÇÃO CIENTÍFICA

<b>Instruções:</b> <ol style="list-style-type: none"><li>O estudante preenche os campos 1 a 4 em computador e recolhe o parecer do orientador e do co-orientador (quando aplicável) bem como a assinatura do(a) Coordenador(a) de Curso.</li><li>Anexa ao processo o CV resumido/Ficha curricular do(s) orientador(es) externo(s) à UC (quando aplicável)</li><li>Todas as propostas terão de ir à Comissão de Ética, devendo para o efeito ser preenchido o respetivo formulário que se encontra disponível em <a href="http://www.uc.pt/fmuc/orgaosconsultivos/comissaetica">http://www.uc.pt/fmuc/orgaosconsultivos/comissaetica</a> e entregue em suporte papel, com as devidas assinaturas, e em suporte digital. Para o correto preenchimento deste formulário deverá o estudante ter em consideração o aviso CE-001/2013 (<a href="http://www.uc.pt/fmuc/orgaosconsultivos/comissaetica/AVISOCE">http://www.uc.pt/fmuc/orgaosconsultivos/comissaetica/AVISOCE</a>). No caso de <b>envolver experimentação animal</b> terá de entregar uma declaração do Orientador em como o trabalho cumpre todos os requisitos exigidos pela DGAV, bem como anexar o comprovativo da certificação do Orientador junto da DGAV.</li><li>Todos os documentos (proposta, CVs, formulário da CE, Declaração e Certificado) são entregues, dentro dos prazos estipulados, nos Serviços de Apoio Académico da FMUC (Pólo das Ciências da Saúde da UC).</li><li>A decisão da Faculdade, bem como de qualquer outra informação relacionada com a proposta, é comunicada ao estudante através de e-mail.</li></ol>
--

#### TODOS OS CAMPOS SÃO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO

1. CURSO DE MESTRADO EM: SAUDE OCUPACIONAL

#### 2. DADOS DO ESTUDANTE:

Nome (completo): ALEXANDRE AUGUSTO BERNARDO AFONSO

Nº de aluno: 2009016486

Morada: Rua Monte do Mosteiro nº4

C. Postal: 5300 - 715 Localidade: Bragança

Telef. e/ou telemóvel: 914455955 Endereço de e-mail: alexan.afonso@hotmail.com

Exmo. Senhor Presidente do Conselho Científico da FMUC,

O(A) estudante supra identificado(a) e abaixo assinado, requer a Vª Ex.ª a aprovação do projecto de dissertação e de orientação científica, que passa a descrever:

#### 3. PROPOSTA DE ORIENTAÇÃO CIENTÍFICA

Nome do orientador (Obrigatoriamente da FMUC): António Jorge Correia de Gouveia Ferreira

Categoria profissional: Professor Auxiliar FMUC

Habilitação académica: Professor auxiliar. Doutorado

Instituição de origem: FMUC

Morada: Azinhaga de Santa Comba, Celas

C. Postal: 3000 - 548 Localidade: Coimbra

Telef.e/ou telemóvel: 966036124 Endereço de e-mail: ajofe@sapo.pt

Nome do co-orientador: Maria Isabel da Costa Antunes

Categoria profissional: Assistente Hospitalar Graduada

Habilitação académica: Meste em Saúde Ocupacional; Especialista em Medicina Legal; Especialista em Medicina do Trabalho

Instituição: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Morada: Rua Campos Figueiredo, lote 15 3º direito

C. Postal: 3030 - 785 Localidade: Coimbra



Telef./ou telemóvel: 964059611

Endereço de e-mail: isantunes58@gmail.com

#### 4. PROJETO DE DISSERTAÇÃO

4.1. TÍTULO (Português): **COMPARAÇÃO ENTRE REGISTOS DO TESTE TUBERCULÍNICO CUTANEO (TST) NO PASSADO E TESTE "INTERFERON GAMMA REALEASE ASSAY" (IGRA) EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE EXPOSTOS EM CONTEXTO HOSPITALAR**

4.1. TÍTULO (Inglês): **COMPARISON BETWEEN TUBERCULIN SKIN TEST (TST) RECORDS IN THE PAST AND "INTERFERON GAMMA REALEASE ASSAY" TEST IN HEALTH PROFESSIONALS EXPOSED IN A HOSPITAL CONTEXT**

4.2. PALAVRAS - CHAVE (Português): **TUBERCULOSE; TESTE TUBERCULÍNICO; TESTES IN VITRO DE LIBERTAÇÃO DO INTERFERÃO-GAMA; SAÚDE OCUPACIONAL; EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL**

4.2. PALAVRAS - CHAVE (Inglês): **TUBERCULOSIS; TUBERCULIN SKIN TEST; INTERFERON GAMMA REALEASE ASSAY; OCCUPACIONAL HEALTH; EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL**

4.3. INTRODUÇÃO (máximo 300 palavras): A tuberculose tem acompanhado o Homem ao longo da sua História, atravessando todas as grandes civilizações da antiguidade, desde a egípcia à romana, passando pela grega. Hipócrates (460-377 a.C.) constatou a presença de tubérculos e cavitações em pulmões doentes, designando-a por "tísica", termo que assenta no esgotamento e emagrecimento físico que caracteriza a tuberculose. O Decreto-Lei n.º 84/97, de 16 de abril prevê a proteção dos trabalhadores com risco de exposição aos agentes biológicos, incluindo a tuberculose, nas atividades ligadas aos serviços hospitalares. A vigilância da Tuberculose nos profissionais de saúde tem como orientação nacional a Orientação n.º 10/2014, de 25 de junho. O rastreio de contactos nos profissionais de saúde deve ser efetuado sempre que tenha ocorrido exposição significativa a um doente com tuberculose pulmonar em fase infecciosa sem que tenham sido tomadas medidas de controlo de infeção adequadas. A avaliação do risco deve incluir a identificação dos contactos com exposição significativa e o plano de rastreio (avaliação clínica, radiológica, teste tuberculínico (TST) e "interferon gamma realease assay" (IGRA), se disponível). O IGRA surgiu com o objetivo de ultrapassar o problema da baixa especificidade do TST. De facto, ao contrário do TST, estes novos testes têm a capacidade de detetar a resposta imune celular a antígenos específicos do M. tuberculosis e ausentes da vacina pelo bacilo de Calmette Guerin (BCG) e da maioria das micobactérias ambientais.

4.4. RESUMO/ABSTRACT (máximo 150 palavras): O controlo da tuberculose assenta na identificação e tratamento preventivo de pessoas com infeção latente. No entanto, a identificação direta de tuberculose latente não é possível. Os testes diagnósticos para identificar tuberculose latente (TST e IGRA) são desenhados para identificar a resposta imune adaptativa contra uma infeção latente por M. tuberculosis. É incerto por quanto tempo a resposta imune persiste na ausência de micobactérias vivas, pelo que se torna importante conhecer a possível influência de contactos passados. O autor propõe-se a realizar um trabalho de investigação cujo objectivo principal é verificar a relação entre os registos de TST no passado e resultados de IGRA realizados no âmbito de rastreio de contacto a profissionais de saúde de um hospital.

4.5. METODOLOGIA (máximo 500 palavras): Pretende-se realizar um estudo de investigação correlacional retrospectivo entre os resultados do teste IGRA (QuantIFERON-TB Gold®) e o registo de TST. Para isso serão selecionados profissionais de saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra submetidos a rastreio por ter ocorrido contacto desprotegido com doentes/profissionais com tuberculose pulmonar ativa. Após exclusão de tuberculose ativa através de questionário de sintomas e radiografia torácica, é realizada a verificação no boletim de vacinas, dos registos anteriores das provas tuberculínicas, nomeadamente em relação ao seu valor de induração. Utilizar-se-á, para considerar positivo o TST, o "cut-off" de 10mm, tal como é o recomendado para profissionais de saúde, segundo as normas da Direção-Geral de Saúde. Todos estes profissionais de saúde realizaram o IGRA após a exposição e novamente às 8/10 semanas, em caso de negatividade no momento de exposição. Os dados serão recolhidos através da consulta de documentos em processo clínico do Serviço de Saúde Ocupacional do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra dos anos 2017 e 2018. Serão incluídos aqueles que tenham registo de TST e mais de 1 ano antes da exposição desprotegida. Serão excluídos aqueles que desenvolveram doença ativa. Os dados recolhidos serão anonimizados. Como objetivo secundário será feita o estudo descritivo daqueles que adquiriram a doença ativa após a exposição desprotegida a M. tuberculosis.

4.6. BIBLIOGRAFIA (máximo 20 referências):

C. Napoli et al., "Screening for Tuberculosis in Health Care Workers: Experience in an Italian Teaching Hospital," Biomed Res. Int., vol. 2017, 2017.  
DGS, "Programa nacional para a tuberculose- Manual Boas Práticas," Direção-Geral da Saúde, 2013.





C. da S. Santos, M. J. Manzano, and R. Duarte, "Vigilância da Tuberculose nos profissionais de saúde," <http://www.dgs.pt/Directrizes-Da-Dgs/Orientacoes-E-Circulares-Informativas/Orientacao-N-0102014-De-25062014-Pdf.aspx>, pp. 1–10, 2014.  
R. Duarte and M. Reis, "Anual de tuberculose e micobactérias não tuberculosas."  
DGS, "Tuberculose em Portugal Desafios e Estratégias 2018," Direção-Geral da Saúde, 2018.  
Assembleia da República, "Decreto-Lei n.º 84/97," Diário da República n.º 89/1997, Série I-A 1997-04-16, pp. 1702–1709, 1997.  
DGS, "Infecção Tuberculosa latente - IGRA," Direção-Geral da Saúde, pp. 1–4, 2011.

**O(A) ESTUDANTE**

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

**5. PARECER DO ORIENTADOR**

Tema de elevado interesse na área da Saúde Ocupacional, inovador e de impacto significativo.  
Metodologia proposta adequada ao tipo de estudo em causa.

Data: 22 / 06 / 2018 Assinatura: \_\_\_\_\_  


**6. PARECER DO CO-ORIENTADOR**

Empty box for the co-ordinator's opinion.

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

**7. O COORDENADOR DO CURSO**

Data: 22 / 06 / 2018 Assinatura: \_\_\_\_\_  


**8. PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA DA FMUC  / DECLARAÇÃO e CERTIFICAÇÃO DO ORIENTADOR (experimentação animal)**

**9. DESPACHO DA COORDENADORA DO GABINETE DE ESTUDOS AVANÇADOS (por delegação do Conselho Científico da FMUC)**

Empty box for the dispatch of the advanced studies cabinet coordinator.

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_