

OLÁ VIH/SIDA

**ATENÇÃO. NÓS NÃO VAMOS DESISTIR. POR
MAIS QUE NOS DESAFIES, VOLTAREMOS
MAIS FORTES. MAIS DETERMINADOS EM
TRAZER AVANÇOS NA CIÊNCIA E PARCERIAS
PARA LUTAR CONTRA TI E CONTRA O QUE TU
REPRESENTAS, E, UM DIA, VAMOS
ERRADICAR-TE DE VEZ.**

**ATÉ ESSE DIA,
SOMOS ViiV HEALTHCARE**

**ESTAMOS AQUI
ATÉ TU NÃO ESTARES.**

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Comparação entre registos anteriores de Teste Tuberculínico e “Interferon Gamma Release Assay” atual em profissionais de saúde expostos em contexto hospitalar

Comparison between Tuberculinic Test records in the past and current “Interferon Gamma Release Assay” in health professionals exposed in hospital settings

/ A. Afonso¹ / J. Silva¹ / V. Pinheiro¹
/ R. Silva¹ / V. Pacheco¹ / T. Rodrigues¹
/ I. Antunes¹ / A. Ferreira²

¹ Serviço de Saúde Ocupacional do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

² Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Correspondência:

Alexandre Afonso

Rua Monte do Mosteiro n.º 4, 5300-715 Bragança

Tel.: 914 455 955

E-mail: alexan.afonso@hotmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

13/02/2021

Artigo aceite para publicação em

14/09/2022

/ Resumo

Introdução: A tuberculose é uma das doenças infecciosas mais antigas e é uma causa de morte importante em todo o mundo. Portugal é atualmente classificado como de baixa incidência (< 20 casos/100 000 habitantes). Não obstante, os profissionais de saúde têm um risco de exposição aumentado a tuberculose. Sempre que existe uma exposição de alto risco, deve proceder-se a rastreio de contactos e exclusão de doença ativa, seguida de avaliação de tuberculose latente. Para essa avaliação, os testes mais utilizados são o teste de sensibilidade à tuberculina (TST) e o teste de libertação de interferão gama (Interferon Gamma Release Assay (IGRA)).

Objetivos: Realizar uma análise retrospectiva e de concordância entre os resultados do IGRA (QuantiFERON-TB Gold®) e o registo prévio de TST num Centro Hospitalar Terciário. Realizar uma avaliação epidemiológica de tuberculose latente dos profissionais de saúde.

Métodos: Foram recrutados os profissionais de saúde que tiveram exposição de alto risco de acordo com a definição adotada pela DGS. Destes, foram elegíveis aqueles que tinham evidência de ter feito um TST anterior à exposição em causa e que foram avaliados com IGRA.

Resultados: Em 2017 e 2018 foram avaliados 344 profissionais de saúde e 92 reuniram critérios de inclusão. A idade média foi de 42,85 +/- 9,16 anos, sendo a maioria do género feminino (75%).

Em 60,9% dos casos o resultado prévio de TST era positivo; no entanto, quando avaliada a resposta imune com IGRA, apenas 15,2% foram positivos.

Efetuámos 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. A mesma baixa relação aconteceu quando considerada a distância temporal entre os testes.

Conclusões: Não se encontraram estudos que tenham seguido esta metodologia. No nosso estudo, quer com IGRA, quer com TST, a prevalência de testes positivos foi superior à esperada para um país de baixa incidência. A concordância entre os dois testes foi fraca, não existindo uma relação entre os resultados.

Palavras-chave: Teste de Sensibilidade à Tuberculina, *Interferon-Gamma Release Assays*, Infecção por Tuberculose Latente

/ Abstract

Introduction: *Tuberculosis is one of the oldest infectious diseases and is a major cause of death worldwide. Portugal is currently classified a low incidence country (< 20 cases / 100,000 habitants). Nevertheless, healthcare workers have an increased risk of exposure to tuberculosis. Whenever there is a high-risk exposure, contacts should be screened to exclude active disease, followed by an evaluation of latent tuberculosis. For this evaluation, the most available tests are the tuberculin sensitivity test (TST) and the Interferon Gamma Release Assay (IGRA).*

Objectives: *Perform a retrospective and concordance analysis between the results of the IGRA test (QuantiFERON-TB Gold®) and the previous registration of TST in a Tertiary Hospital Center. Conduct an epidemiological assessment of latent tuberculosis among health professionals.*

Material and methods: *Healthcare workers who had high risk exposure according to the definition adopted by the DGS were recruited. Those who had evidence of having had a TST prior to the exposure in question and who were evaluated with IGRA were eligible.*

Results: *In 2017 and 2018, 344 healthcare workers were evaluated and 92 met inclusion criteria. The average age was 42.85 +/- 9.16, with the majority being female (75%).*

In 60.9% of the cases, the previous TST result were positive, however when the immune response with IGRA was evaluated, only 15.2% were positive.

We performed statistical concordance tests that found a low relationship between TST and IGRA, when considering positive TST if the diameter of the induration is greater than 10 mm and when considering with a diameter greater than 15 mm. The same low relationship occurred when considering the temporal distance between the tests.

Conclusions: *No studies have been found that have followed this methodology. In our study, both with IGRA and TST, the prevalence of positive tests was higher than expected for a country with a low incidence. The agreement between the two tests was weak, and there is no relationship between the results in this light.*

Keywords: *Tuberculin Sensitivity Test, Interferon-Gamma Release Assays, Latent Tuberculosis Infection*

/ 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.⁽¹⁾

Em Portugal, a taxa de notificação da tuberculose tem diminuído e em 2018 foi de 16,6 casos por 100 mil habitantes, considerando-se, portanto, como país de baixa incidência (< 20 casos/100 000 habitantes). Na região Centro nos anos de 2018 e 2019 a taxa de incidência por 100 000 habitantes foi de 9,7 e 9,2 respetivamente.⁽²⁻⁴⁾

Os profissionais de saúde cuja atividade implique exposição ao agente têm um risco aumentado de vir a desenvolver a doença. 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 infeção.⁽⁵⁾ Este inclui a exclusão de infeção ativa, seguida da importante tarefa de identificar as infeções latentes para eventualmente proporcionar tratamento preventivo.^(6,7)

Os testes auxiliares para identificação de infeção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ITBL) mais utilizados atualmente são o teste de sensibilidade à tuberculina (TST) e o teste de libertação de interferão gama (*Interferon Gama Release Assay* (IGRA)), que medem uma resposta imune adaptativa, impossibilitando assim uma identificação direta da infeção. São no entanto incertos o tempo que essa resposta perdura e a influência de contactos passados.⁽⁸⁾

Diagnóstico tradicional da tuberculose latente

Com um século de história, o teste de sensibilidade à tuberculina (TST) tem sido usado para inferir ITBL.⁽⁹⁾ Continua a ser o teste mais usado no mundo devido ao seu baixo custo e viabilidade de implementação em locais com poucos recursos. A injeção intradérmica de tuberculina causa reação de hipersensibilidade retardada se as células T estiverem sensibilizadas devido à infeção prévia, causando uma reação inflamatória no local do teste.⁽¹⁰⁾

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 e 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.⁽¹¹⁾

O TST não mede a imunidade à TB, mas sim o grau de hipersensibilidade retardada 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.⁽⁹⁾

Este teste tem associados resultados falso-positivos relacionados principalmente com infeção por micobactérias não tuberculosas, vacinação anterior por BCG, erros na administração do TST ou na interpretação da reação e resultados; 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.

Por outro lado, podemos ter falso-negativos que se prendem essencialmente com casos de diminuição da capacidade de resposta à tuberculina: entre eles, anergia cutânea (devido ao sistema imunológico comprometido ou medicação imunossupressora), infeção recente de TB (dentro das 12 semanas pós-exposição) ou infeção por TB muito antiga. Crianças com menos de cinco anos de idade, vacinação com vírus vivo recente ou doenças virais também se associam a estes resultados falso-negativos. Não esquecer também erros de administração do TST e interpretação da reação.^(7,10-12)

Evolução dos métodos de diagnóstico

Na tentativa de superar as limitações do TST, foram desenvolvidos novos testes sanguíneos *in vitro* que detetam a sensibilização a *M. tuberculosis* medindo a libertação de interferão gama em resposta a proteínas específicas de *M. tuberculosis*.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Essas proteínas estão presentes no complexo *M. tuberculosis*, mas estão ausentes nas estirpes da vacina BCG e na maioria das micobactérias não tuberculosas.⁽¹⁴⁾

Existem dois testes comercialmente disponíveis: *QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT) assay* (Cellestis/Qiagen, Carnegie, Australia) e *T-SPOT.TB assay* (Oxford Immuno-tec, Abingdon, United Kingdom).

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 a *M. tuberculosis* e à sua maior especificidade na população vacinada com BCG, particularmente em indivíduos que foram vacinados após a infância.⁽¹⁶⁾

Os testes IGRA têm alta especificidade e não são afetados pela vacinação com BCG. O valor de especificidade encontrado está na ordem dos 95%.^(16,17)

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%, respetivamente. Esta pode ser afetada pelo estado imunitário das pessoas, e verificou-se que está diminuída para pessoas VIH positivas e crianças.^(14,18,19)

Embora seja baseado em evidências limitadas, os IGRA parecem não ser afetados pela maioria das infeções por micobactérias não tuberculosas (MNT), que podem causar TST falso-positivos.^(8,16)

/ Material e métodos

Foi realizado um estudo de investigação retrospectivo num Centro Hospitalar 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 nos termos da Orientação N.º 010/2014, de 25/06/2014, sobre a vigilância da tuberculose nos profissionais de saúde, que considera exposição significativa: 1) Contacto envolvendo procedimentos técnicos de risco acrescido (laringoscopias/ broncoscopias, aspiração de secreções, entubação, nebulizações, autópsia); 2) Contacto cumulativo superior ou igual a 8 horas, se exame direto de expetoração ou equivalente (lavado brônquico, broncoalveolar ou aspirado gástrico) positivo ou 40 horas, se exame direto negativo e cultura positiva (expetoração ou equivalente – lavado brônquico, broncoalveolar ou aspirado gástrico). Esta Orientação recomenda, em contexto de rastreio de contactos, a realização de IGRA após a exposição e sua posterior repetição após 8 a 10 semanas.⁽⁶⁾

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 realizado no momento imediato após a exposição. Foram excluídos do estudo aqueles em que os registos não permitiram saber o diâmetro do TST ou que não realizaram a referida colheita de sangue para IGRA.

A análise estatística, com o auxílio do programa IBM SPSS Statistics versão 26, 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.⁽²⁰⁾ A interpretação estatística no que diz respeito à rejeição da hipótese nula (H0) assumiu-se como probabilidade de significância $p\text{-value} \leq 0,05$.

/ Objetivos

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;

Procurar a associação entre os resultados de IGRA (IGRA (QuantiFERON-TB Gold®) e o registo de TST com idade, género, categoria profissional e estado vacinal para a vacina BCG.

/ Resultados

Profissionais com exposição de risco de tuberculose

Entre 2017 e 2018 foram observados 344 profissionais de saúde em contexto de exposição a tuberculose. Destes, 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. Desses ainda, 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 (Tabela 1).

A média de idades da população analisada foi de $42,85 \pm 9,15$, variando entre os 27 e os 63 anos. A maioria dos trabalhadores era do género feminino ($n=69$, 75,0%). A categoria profissional com maior frequência foi 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.

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 prévio. Apurámos 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.

Averiguámos que 60,9% dos trabalhadores ($n=56$) apresentaram um resultado de TST > 10 mm, enquanto 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 > 10 mm, apurou-se que era de apenas 19,6% (Tabela 2).

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.

TABELA 1 – POPULAÇÃO ESTUDADA PARA COMPARAÇÃO DO IGRA COM TST (N=92)

Idade	N	%
< 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
Género		
Feminino	69	75,0
Masculino	23	23,0
Categorias profissionais		
Assistentes operacionais	21	22,8
Enfermeiros	64	69,6
Médicos	7	7,6

TABELA 2 – DIÂMETRO DE TST POR RESULTADOS DE IGRA

TST	IGRA					
	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
15-20 mm	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

Para TST negativos, isto é, inferiores a 10 mm, verificámos que a maioria dos resultados de IGRA realizados *a posteriori* foi também negativa (TST 0-5 mm, 100% IGRA negativo; TST 6-10 mm, 82,4% IGRA negativo); ou seja, a maioria dos resultados foi concordante 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 2).

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, no total das observações. Verificamos que a concordância entre os resultados de IGRA e TST é baixa, (20) quer quando utilizamos 10 mm como limiar ($Kappa = -0,029$, $p > 0,05$), 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 3.

Por último testámos se a concordância entre o IGRA e o TST dependia do intervalo de tempo decorrido entre a realização dos dois exames (Tabela 4). 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.

Associação entre resultado de IGRA e TST com outras variáveis

Começámos por analisar a idade. Relativamente ao IGRA, encontrámos associação significativa entre o aumento da idade e a proporção de resultados positivos do teste ($p = 0,028$), tendo-se observado a mesma tendência com o TST ($p = 0,002$).

No que toca ao género e categoria profissional, quer com IGRA, quer com TST, não foi encontrada diferença significativa na associação das variáveis ($p > 0,05$).

Quando consideradas as doses de vacina BCG, não se encontrou associação significativa entre as variáveis ($p > 0,05$), apesar de no

**TABELA 3 – 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)

**TABELA 4 – CONCORDÂNCIA AVALIADA PELO TESTE DE KAPPA ENTRE PT E IGRA
DEPENDENDO DO INTERVALO DE TEMPO DECORRIDO ENTRE OS DOIS TESTES**

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

IGRA a proporção de positivos aumentar de forma progressiva à medida que aumentamos o número de vacinas. Por último avaliamos a hipótese de existir relação entre o número de doses BCG e a idade, não se tendo verificado associação.

/ 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%.⁽²¹⁾

Verificámos que 60,9% dos trabalhadores da nossa amostra (n=56) apresentaram um resultado de TST > 10 mm, enquanto, 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. A prevalência de ITBL na população geral estima-se que seja um quarto da população mundial,⁽²²⁾ e especificamente para profissionais de saúde uma meta-análise de 2011 aponta para 3,8% em países de incidência < 50 casos/100 000 habitantes, 6,9% em casos de incidência de 50-100 casos/100 000 habitantes e 8,4% em países com incidência > 100 casos/100 000 habitantes.⁽²³⁾

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 de > 50 casos/100 000 habitantes) que reportou uma prevalência de ITBL de 88% com TST e 14,5% com IGRA⁽²⁴⁾ ou outro em Melbourne com 33,0% com TST e 6,7% com IGRA.⁽²⁵⁾ Já em Espanha verificou-se que, em 134 profissionais de saúde, a prevalência com TST foi de 8,96% e com IGRA 5,97%.⁽²⁶⁾

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 no TST esse valor foi de 78,3%.⁽²⁷⁾

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.⁽²⁸⁾

Há que ressaltar que, ao contrário dos estudos que testam simultaneamente TST e IGRA a fim de aferir se algum dos testes é melhor perante diversos cenários,^(11,26,27,29-31) os resultados do TST por nós encontrados são de anos diferentes e com uma amplitude temporal muito grande. Foi 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 condicionam ou podem condicionar os resultados com que nos podemos deparar no presente.

No nosso estudo a prevalência de ITBL nos profissionais com exposição de risco elevado avaliados com IGRA, apesar de superior ao esperado, foi inferior ao que os TST prévios fariam acreditar ser a proporção de profissionais com ITBL. Considerando que o que está a ser medido é a dimensão da resposta imune adaptativa (com memória celular), aquilo que esperávamos encontrar era uma

maior frequência de IGRA positivo. 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.

No momento da realização do estudo, não estava disponível a tuberculina para a realização de 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 BCG pode ter no resultado do TST,⁽⁷⁾ tentámos analisar essa influência na concordância entre testes com base no número de doses da vacina, não tendo sido encontrada relação de concordância (Tabela 3).

Procurámos saber se aqueles 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 a do IGRA.⁽³²⁾

De acordo com outros estudos que reportam mais resultados positivos de resposta imune a TB nas faixas etárias mais elevadas,⁽³¹⁾ 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, relembrar 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 terão um maior risco de exposição pelo contacto próximo e prolongado com o doente, tendo-se até verificado uma maior incidência de doença ativa neste grupo profissional.⁽³³⁾

Assim, as diferenças encontradas entre os testes podem levar a duas formas distintas de interpretar os resultados. A primeira hipótese relaciona-se com o facto de o desempenho do IGRA ser menor que o esperado e, portanto, não ter sido capaz de identificar aqueles que já tinham tido um contacto 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, o volume da colheita, o manuseamento violento das

amostras ou a hora de colheita podem ter influência no resultado.⁽¹⁴⁾

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).⁽¹⁴⁾

Outra causa é a imunossenescência; 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; no entanto, ainda não se conseguiu estabelecer durante quanto tempo a resposta imune adaptativa se mantém.⁽⁸⁾

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 o de que o resultado pode refletir exposição a antigénios similares provenientes de micobactérias ambientais, *Mycobacterium bovis* ou vacina BCG.^(7,10-12) 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.^(7,10-12)

Limitações do Estudo

Não existirem estudos com desenho semelhante condiciona a comparação dos nossos resultados com outros e dificulta a elaboração/extrapolação de conclusões.

A amostra, tal como é descrita nos métodos, corresponde à experiência de apenas um Centro Hospitalar de uma área de baixa prevalência que pode influenciar quer a população em estudo, quer os comportamentos e contextos de exposição dos mesmos, não sendo representativo da realidade portuguesa geral.

Ainda sobre a amostra, há que referir que a colaboração na colheita de sangue para IGRA e o fornecimento de informações acerca de TST passados limitaram muito o número de participantes.

Finalizando, teria sido interessante avaliar outras variáveis como o tempo de desempenho de funções na instituição, habilitações literárias, modalidade de horário de trabalho. Para além destas, também não foi analisada a presença de patologias concomitantes, como diabetes, doenças neoplásicas, imunossupressão, entre outras.

/ Conclusão

Não se encontraram estudos similares que tenham feito este tipo de comparação com distanciamento temporal de execução do TST em relação ao IGRA.

No nosso estudo, quer com IGRA quer com TST, a prevalência de testes positivos foi superior à esperada para um país de baixa incidência.

A concordância entre os dois testes foi fraca, não existindo, por este prisma, uma relação entre os resultados.

As hipóteses principais que poderiam explicar as diferenças são: o facto de o desempenho do IGRA ser menor que o esperado ou o TST realizado há vários anos ter algum tipo de problema e reportar mais casos de contacto do que os que realmente ocorreram.

Constatou-se a falta de rastreio regular para ITBL ao longo da vida profissional. Ressalva-se assim, tendo em conta o risco aumentado dos profissionais de saúde para a infeção, que deve existir um plano de rastreio regular, não esquecendo a necessidade de rigor na execução do IGRA por forma a assegurar a reprodutibilidade do mesmo.

/ Bibliografia

1. World Health Organization 2020. Global tuberculosis report 2020. 2020.
2. DGS. Tuberculose em Portugal Desafios e Estratégias 2018. Direção-Geral da Saúde. 2018;
3. Direção-Geral da Saúde e Ministério da Saúde. Tuberculose em Portugal 2018 (dados provisórios) – Programa Nacional para a Tuberculose. 2019;2018. Available from: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/tuberculose-em-portugal-2018-dados-provisorios-pdf.aspx>
4. Programa Nacional para a Tuberculose. Relatório da Vigilância e Monitorização da Tuberculose em Portugal – Dados definitivos 2020. Direção-Geral da Saúde. 2022. 1–47 p.
5. Christof C, Nußbaumer-Streit B, Gartlehner G. WHO Guidelines on Tuberculosis Infection Prevention and Control. Gesundheitswesen. 2020.
6. Santos C da S, Manzano MJ, Duarte R. 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>. 2014;1–10.
7. World Health Organisation. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. 2020.
8. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: Latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009;33(5):956–73.
9. 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 I):1419–22.
10. cdc fact sheet. TB Elimination – Targeted Tuberculosis Testing and Interpreting Tuberculin Skin Test Results. Centers Dis Control Prev. 2000;2–3.
11. 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):1273–8.
12. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, 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):e1–33.
13. DGS. Tuberculose Latente: Projecto de expansão dos testes IGRA. Direção-Geral da Saúde [Internet]. 2010;1–12. Available from: www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/circular-informativa-n-04pnt-de-11022010-pdf.aspx
14. Pai M, Denkinger CM, Kik S V., Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. Clin Microbiol Rev. 2014;27(1):3–20.
15. Zwerling A, Cojocariu M, McIntosh F, Pietrangelo F, Behr MA, Schwartzman K, et al. TB screening in Canadian health care workers using interferon-gamma release assays. PLoS One. 2012;7(8).
16. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon-γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011;37(1):100–11.
17. Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, Cattamanchi A, Huang L, Hopewell PC, et al. Interferon-γ 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).
18. Santin M, Muñoz L, Rigau D. Interferon-γ 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).
19. 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):1018–32.
20. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. Biometrics. 1977;33(1):159.
21. Lamberti M, Uccello R, Monaco MGL, Muoio M, Sannolo N, Arena P, 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):10–4.
22. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. PLoS Med. 2016;13(10):1–13.
23. Baussano I, Nunn P, Williams B, Pivetta E, Bugiani M, Scano F. Tuberculosis among health care workers. Emerg Infect Dis. 2011;17(3):488–94.
24. Hung WT, Lee SSJ, Sy CL, Wu KS, Chen JK, Tsai HC, 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 [Internet]. 2015;48(2):147–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2013.07.008>
25. Vinton P, Mhrshahi 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.
26. Álvarez-León EE, Espinosa-Vega E, Santana-Rodríguez É, Molina-Cabrillana JM, Pérez-Arellano JL, Caminero JA, 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):876–83.

27. Costa JCT, Silva R, Sá R, Cardoso MJ, Ribeiro C, Nienhaus A. Comparison of interferon- γ release assay and tuberculin test for screening in healthcare workers. *Rev Port Pneumol* [Internet]. 2010;16(2):211–21. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30022-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30022-2)

28. 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.

29. Bozkanat E, Kaya H, Sezer O, Caliskan T, Kilic E, Ciftci F, 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):270–4.

30. Converse PJ, Jones SL, Astemborski J, Vlahov D, Graham NMH. Comparison of a tuberculin interferon- γ assay with the tuberculin skin test in high-risk adults: Effect of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1997;176(1):144–50.

31. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative

performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold in tube assay, and T-SpotTB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest*. 2009;135(4):1010–8.

32. 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 May;27(5):442–8.

33. 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):149–57.