

Aplicação dos testes IGRA na deteção de tuberculose latente: o geral e o particular

João Rodrigues¹, Célia Betencourt¹, Inês João¹,
Konstantina Sarioglou¹, Lúcia Reis¹, Paula Cristóvão¹,
Silva Graça² e Luísa Jordão¹
maria.jordao@insa.min-saude.pt

(1) Departamento de Doenças Infecciosas, INSA.

(2) Núcleo de Saúde no Trabalho.

Gabinete de Segurança, Ambiente, Higiene e Saúde no Trabalho, INSA.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa que representa um grave problema de saúde pública. Em 2011, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), foram registados 8,7 milhões de novos casos de TB e 1,4 milhões de mortes⁽¹⁾. A acrescer a estes números preocupantes está a elevada prevalência de TB latente (\cong 1/3 População mundial). Um indivíduo com tuberculose latente está infetado com o agente etiológico da TB, *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), mas ainda não desenvolveu a doença nem é capaz de a transmitir⁽¹⁾. Contudo, uma vez que cerca de 10% dos casos de TB latente podem evoluir para TB ativa esta constitui um reservatório de infeção e um obstáculo a irradiação da doença⁽²⁾.

A deteção da tuberculose latente é por isso uma prioridade. Durante muito tempo a prova cutânea da tuberculina (TST) era o único método de diagnóstico. Este teste consiste na injeção subcutânea, na região do antebraço, duma pequena dose de derivados proteicos purificados de tuberculina e na medição da induração resultante decorridas 48 a 72 horas. O método apresenta a vantagem de ser economicamente acessível. Contudo, é pouco específico, apresentando reação cruzada com o bacilo de *Calmette-Guérin* (BCG-vacina da TB) e outras micobactérias não tuberculosas, requer no mínimo duas idas ao médico e a sua repetida utilização num mesmo indivíduo leva ao efeito de *boosting*⁽³⁾. Todas estas dificuldades levaram a que fossem desenvolvidas alternativas.

Os testes de libertação de interferão gama (testes IGRA) foram desenvolvidos para detetar tuberculose latente. Atualmente estão disponíveis em Portugal duas variantes: *Quantiferon gold* (Cellestis) e TSPOT-TB (Oxford-ImmuneTech). Estes testes avaliam a produção de interferão gama (IFN- γ), por uma técnica de ELISA (Quantiferon) ou ELISPOT (TSPOT-TB), em resposta à estimulação por antígenos específicos de Mtb. Dois dos antígenos, ESAT-6 (do inglês *early secreted antigen target-6*) e CFP10 (do inglês *culture filtrate protein 10*), codificados pela região de diferença 1 (RD1) presente no Mtb mas ausente no BCG, são comuns aos dois testes⁽⁴⁾. O *Quantiferon gold* apresenta ainda um terceiro antígeno, TB7.7, codificado por uma

inserção presente apenas no genoma do Mtb⁽⁵⁾. A seletividade e especificidade apresentada por estes testes são muito superiores à da TST, a repetição do teste não apresenta um risco de *boosting* e não requerem mais do que uma ida ao médico. Contudo, o seu custo relativamente elevado e a necessidade de equipamento laboratorial mais sofisticado limitam a sua utilização. Estes testes também não permitem diferenciar tuberculose latente de tuberculose ativa.

Os testes IGRA constituem uma mais-valia na deteção de TB latente em populações vacinadas com BCG. A OMS recomenda ainda estes testes no rastreio de TB latente em populações específicas, como os profissionais de saúde, com um risco acrescido de contraírem a doença em países com um nível de rendimento médio a elevado⁽⁶⁾.

Métodos

Neste estudo comparámos os resultados dos testes IGRA obtidos em duas populações distintas: a população em geral (testes realizados ao longo de 3 anos) e os funcionários do departamento de doenças infecciosas do INSA. Estes foram divididos em grupos de risco de acordo com a sua exposição profissional ao Mtb. Os que contactam com utentes no serviço de colheita e/ou com amostras respiratórias, foram considerados de risco elevado (31 indivíduos) e selecionados para integrar este estudo.

A participação no estudo compreendeu o preenchimento de um inquérito e a realização do teste IGRA. A análise foi efetuada de acordo com as instruções do fabricante e os resultados foram classificados em positivos (reativos), negativos (não reativos) e indeterminados. No caso dum resultado positivo ou indeterminado foi realizado um segundo teste, decorrido o tempo preconizado pela diretiva da direção geral de saúde⁽⁷⁾, e realizados outros exames médicos para exclusão de TB ativa, quando aplicável.

Resultados e Discussão

Utilização dos testes IGRA na comunidade: a aplicação geral

O teste IGRA que consiste na avaliação da produção de IFN- γ em resposta a antígenos específicos de Mtb por ELISPOT foi introduzido no INSA em 2009. Neste período de tempo o teste foi solicitado para indivíduos residentes em todos os distritos do continente, com exceção de Viana do Castelo, e regiões autónomas da Madeira e Açores. A maioria dos pedidos (50,8%) foi efetuada para residentes em Lisboa, seguida de dois concelhos limítrofes Setúbal (9,1%) e Santarém (6,9%). O terceiro lugar de Santarém é contudo partilhado com a região autónoma dos Açores. O lugar ocupado por esta região ultraperiférica, demonstra que a distância entre a unidade de saúde requisitante e o laboratório onde a análise é efetuada, não inviabiliza a realização do teste.

→ continua

artigos breves_ n. 4

_A análise foi solicitada para todos os grupos etários da população, contudo a mediana das idades é de 51 anos. O número de requisições aumenta com a idade dos indivíduos como se pode observar no **Gráfico 1**.

_A exclusão de tuberculose (57,4%), pesquisa de TB latente em indivíduos imunodeprimidos por razões diversas (32,2%), rastreio de TB (4,1%) e seguimento de indivíduos com testes positivos em rastreios anteriores (4,1%) foram as razões que levaram os clínicos a solicitar o teste. A utilização destes testes em indivíduos imunodeprimidos por razões tão diversas como a infeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), doença oncológica e imunossupressão induzida por fármacos deve ser realçada uma vez que é uma ferramenta de valor inestimável na prevenção da reativação da TB.

_ Testes IGRA no rastreio de TB em profissionais de saúde: a aplicação particular

A distribuição etária dos participantes no rastreio é compatível com uma população em idade ativa com uma mediana igual a 40 anos (**Gráfico 1**). A maioria dos participantes (93,5%) foi vacinada com a BCG na infância, com exceção de um que foi vacinado aos 20 anos.

_O contributo de fatores extraprofissionais no eventual contato com o Mtb e existência prévia de patologia facilitadora da infeção foi avaliado através de um inquérito. Os resultados são apresentados na **Quadro 1**.

Gráfico 1: Distribuição etária e testes IGRA.

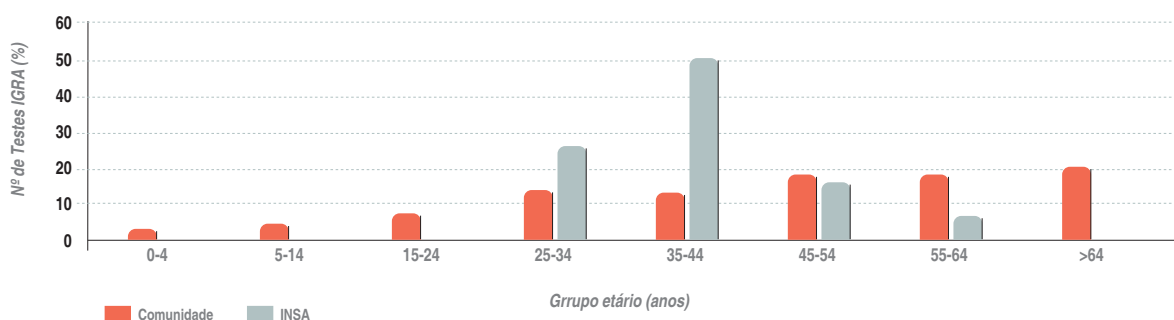


Tabela 1: Características clínicas e demográficas da população em estudo.

1. Distrito de residência			
	Lisboa	Setúbal	Leiria
Nº ind. (%)	80,6	16,2	3,2
1.1. Já residiu em outro distrito?			
	Sim	Não	
Nº ind. (%)	45,0	55,0	
2. Foi vacinado com a BCG?			
	Sim	Não	Não sabe
Nº ind. (%)	93,5	6,5	0
3. Foi-lhe diagnosticada anteriormente TB?			
	Sim	Não	Não sabe
Nº ind. (%)	6,5	93,5	0
4. Contacta com alguém com TB?			
	Sim	Não	Não sabe
Nº ind. (%)	6,4	67,8	25,8
5. Padece de alguma patologia?			
	Sim	Não	
Nº ind. (%)	80,6	19,4	

Nº ind.: Número de indivíduos

→ continua

artigos breves_ n. 4

Embora as assimetrias geográficas da incidência da TB se tenham esbatido nos últimos anos, ainda existem alguns distritos com uma incidência superior à média. Estes distritos são Porto (32/10⁵), Lisboa (29/10⁵), Beja (24/10⁵), Faro (23/10⁵) e Setúbal (22/10⁵) (8). Assim, o facto de um indivíduo residir num distrito com maior incidência de TB aumenta a probabilidade de contactar com um doente. Os funcionários que participaram no rastreio residem atualmente no distrito de Lisboa (80,6%) e em dois distritos limítrofes, Setúbal (16,1%) e Leiria (3,2%). Em 45% dos casos os indivíduos já residiram em outro distrito. A maioria dos participantes migrou de um distrito com menor incidência de tuberculose para um com maior incidência (Lisboa ou Setúbal). Apenas em um caso houve uma migração no sentido inverso de Faro para Leiria.

Em dois dos participantes (6,5%) já tinha sido diagnosticada anteriormente TB. O mesmo número de participantes (6,5%) tinha anteriormente contactado, no seu círculo privado, com alguém a quem tinha sido diagnosticada TB; os restantes desconheciam se tinham tido qualquer contacto. Uma vez que algumas patologias podem favorecer o desenvolvimento de tuberculose ativa, ou de uma reativação, este aspeto também foi contemplado no inquérito. A maioria dos participantes (80,6%) não sofria de qualquer patologia. Os restantes mencionaram patologias diversas, contudo, apenas 6,4% padeciam de patologias que poderiam potenciar o desenvolvimento de TB.

A maioria dos indivíduos apresenta um teste IGRA com resultado negativo (80,6%), 3,2% com resultado indeterminado e 16,2% com resultado positivo. Estes resultados revelam a prevalência de testes IGRA negativos em profissionais de saúde, estando de acordo com os de um estudo realizado no hospital de São João, no Porto (9, 10). Em ambos os estudos a prevalência de testes negativos numa população de alto risco vacinada com BCG evidencia a elevada seletividade da análise.

Uma vez que a idade é um fator de risco para o desenvolvimento de TB, de seguida analisamos os resultados do teste IGRA em função do grupo etário (Gráfico 2). Esta análise permitiu-nos concluir que a percentagem de testes positivos aumenta com a idade do indivíduo.

Os grupos etários dos 45-54 e 55-64 anos registam uma percentagem mais elevada de resultados positivos. Uma exposição profissional mais prolongada ao Mtb poderá contribuir para este resultado. No entanto, outros fatores externos ao ambiente laboral também contribuem para os resultados. Dois dos participantes com um teste positivo apresentavam fatores de risco adicionais. Um tinha contacto no círculo privado com indivíduos com um diagnóstico de TB e outro sofria duma patologia que o tornava mais vulnerável.

Conclusão

Os testes IGRA representam uma mais-valia no rastreio de TB latente. A sua elevada especificidade e seletividade fazem com que sejam a escolha de eleição para populações vacinadas com BCG, em elevado risco de exposição ao agente ou que apresentem depressão do sistema imunitário.

Referências bibliográficas:

- (1) World Health Organization. Tuberculosis: Facts sheet nº 104. Genève: WHO, 2012 [consul. 18-4-2013]. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
- (2) Stewart GR, Robertson BD, Young DB. Tuberculosis: a problem with persistence. Nat Rev Microbiol. 2003; 1: 97-105.
- (3) Centers for Disease Control and Prevention. TB Elimination. Tuberculin Skin Testing [Em linha]. Atlanta: CDC, 2011 [consul. 18-4-2013]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.pdf>
- (4) Pai M, Rileu LW, Colford JM Jr. Interferon-γ assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2004; 4:761-76
- (5) Aagaard C, Brock I, Olsen A, et al. Mapping immune reactivity towards Rv2653 and Rv2654: two novel low-molecular-mass antigens found specifically in the Mycobacterium tuberculosis complex. J Infect Dis. 2004;189: 812-819.
- (6) World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. Genève: WHO, 2012 [consul. 18-4-2013]. Disponível em http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf
- (7) Direção Geral de Saúde. Circular Informativa nº04/PNT de 11/02/2010 [Em linha]. <http://www.gnowee.net/content/guidelines/Portugal%20TB%20Testing%20Guidance%20Document%2011-FEB-2010.pdf> [consul. 18-4-2013].
- (8) Direção Geral de Saúde. Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Ponto da Situação Epidemiológico e de Desempenho [Em linha]. Lisboa: DGS, 2012 [consul. 18-4-2013]. Disponível em: http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/8E0DFF04-F030-43B4-80EB-A71AD96F3718/0/relatorio_tuberculose_2012.pdf
- (9) Costa JT, Silva R, Sá R, et al. Comparação do teste de libertação do interferão gama e a prova da tuberculina no rastreio de profissionais de saúde. Revista Portuguesa de Pneumologia. 2010;16: 211-221.
- (10) Costa JT, Sá R, Cardoso MJ, et al. Tuberculosis screening in Portuguese healthcare workers using the tuberculin skin test and the interferon-γ release assay. Eur Respir J. 2009;34: 1423-1428.

Gráfico 2: Resultado do rastreio de TB latente.

