



**ANA FLÁVIA BORTOLOZI
LEITE MARIANA RUEDA
PICCOLI MILENA MARIA
SILVA DE SOUZA NATHAN
AUGUSTO MODUNHA
RODRIGO DOS REIS
SANTOS**

**IGRA (INTERFERON GAMA RELEASE ASSAY): MÉTODO DE
IDENTIFICAÇÃO DA TUBERCULOSE LATENTE**



ANA FLÁVIA BORTOLOZI LEITE

MARIANA RUEDA PICCOLI

MILENA MARIA SILVA DE

SOUZA NATHAN AUGUSTO

MODUNHA RODRIGO DOS

REIS SANTOS

**IGRA (INTERFERON GAMA RELEASE ASSAY): MÉTODO DE
IDENTIFICAÇÃO DA TUBERCULOSE LATENTE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Universidade São Judas
Tadeu como parte dos requisitos para
obtenção do Título de Bacharel em
Biomedicina, sob a orientação do Dr. José
Roberto Fogaça de Almeida.

São Bernardo do campo 2023

Resumo

A tuberculose é uma das doenças mais antigas que temos registro e continua sendo uma das principais causas de morte por doenças infecciosas a nível global, em sua fase latente muitos portadores não sabem de sua existência e grande parte das pessoas infectadas podem passar anos sem que a doença evolua para tuberculose ativa e sem que o Bacilo de Koch, responsável pela doença, cause danos ao organismo. Por isso, uma detecção precisa da infecção latente da tuberculose (ILT) é crucial para evitar que se elevem os riscos de ativação da doença, sem que ela se torne um risco severo à saúde do infectado. O Interferon-Gamma Release Assay, mais conhecido por sua sigla IGRA, é um teste que demonstra alto nível de sensibilidade e especificidade nos diagnósticos da doença, superando limitações associadas a métodos tradicionais como PPD e o cultivo da *Mycobacterium tuberculosis*, avaliando a resposta imune às proteínas específicas do bacilo. O IGRA viabiliza um diagnóstico mais preciso, permitindo a diferenciação entre a infecção latente e ativa, contribuindo para um manejo mais eficiente da doença. O IGRA retrata então, um significativo avanço do tratamento da tuberculose, oferecendo benefícios para o avanço na detecção precoce e no monitoramento da resposta ao tratamento, sendo uma importante ferramenta para o tratamento da tuberculose. Este trabalho tem como base pesquisas de cunho bibliográficos que englobam uma tese de estudos sobre o tema abordado e suas respectivas conclusões.

Palavras-chave: IGRA; Identificação; Tuberculose latente.

Abstract

Tuberculosis is one of the oldest diseases on record and continues to be one of the main causes of death from infectious diseases globally. In its latent phase, many people are unaware of its existence and many infected people can go years without the disease developing into active tuberculosis and without the

Koch's bacillus responsible for the disease-causing damage to the body. Therefore, accurate detection of latent tuberculosis infection (LTBI) is crucial to avoid increasing the risk of activation of the disease, without it becoming a severe risk to the health of the infected person. The Interferon-Gamma Release Assay, better known by its acronym IGRA, is a test that demonstrates a high level of sensitivity and specificity in diagnosing the disease, overcoming limitations associated with traditional methods such as PPD and the cultivation of *Mycobacterium tuberculosis*, by evaluating the immune response to the bacillus' specific proteins. IGRA enables a more accurate diagnosis, allowing differentiation between latent and active infection, contributing to more efficient management of the disease. IGRA therefore represents a significant advance in the treatment of tuberculosis, offering benefits in terms of early detection and monitoring the response to treatment, making it a valuable tool for the treatment of tuberculosis. This work is based on bibliographical research that encompasses a thesis of studies on the topic addressed and its respective implications.

Keywords: IGRA; Identification; Latent Tuberculosis.

1. Introdução

A *Mycobacterium tuberculosis*, patógeno responsável pela tuberculose (TB), é uma bactéria notória por ser extremamente infecciosa, é considerada uma das doenças mais prevalentes e letais no cenário global da saúde. A obtenção de diagnósticos precisos para a TB desempenha um papel essencial na contenção da propagação da doença e na administração tratamento (Teixeira et al. 2017).

Além do contágio primário da doença com os pulmões, o bacilo pode acarretar uma forma extrapulmonar. A forma extrapulmonar da doença acaba acometendo órgãos onde não há condições ideais para o desenvolvimento do bacilo. Os locais mais comuns de contágio pela TB extrapulmonar são a pleura, linfonodos, ossos, intestino, sistema urogenital e pode chegar até o sistema nervoso central (SNC). (Cunha, Castro, 2020)

Os métodos de diagnóstico da TB mais conhecidos como PPD, teste de

tuberculina (TT) e o cultivo de *M. tuberculosis* têm sido os principais pilares na detecção de infecções tuberculosas. No entanto, esses métodos demonstram limitações que impactam a sua eficácia, como a incapacidade de diferenciar entre infecções latentes e ativas, além de demandarem um certo tempo para a obtenção dos resultados (Siqueira, Oréfice, 2019).

Recentemente, um avanço notável no diagnóstico da TB foi alcançado por meio da introdução do Interferon Gama Release Assay (IGRA), um teste sanguíneo mais sensível e específico que avalia a resposta imune do organismo à presença do bacilo de Koch, ao mensurar a quantidade de interferon-gama liberada pelas células T do paciente em resposta à estimulação com antígenos específicos da TB. Essa abordagem tem se destacado como uma alternativa confiável em comparação aos métodos tradicionais, oferecendo uma série de vantagens que solucionam as limitações observadas nos testes de tuberculina (Siqueira, Oréfice, 2019).

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma exploração aprofundada do Interferon Gama Release Assay como uma ferramenta inovadora no diagnóstico da tuberculose latente pulmonar, abrangendo sua fundamentação teórica, aplicabilidade clínica, vantagens e desafios inerentes. Adicionalmente, serão abordados os avanços recentes na pesquisa relacionada ao IGRA e seu possível impacto na melhoria da detecção precoce da tuberculose latente pulmonar.

A partir deste ponto, o escopo da pesquisa se estenderá para uma análise mais aprofundada do IGRA, explorando em detalhes sua metodologia, interpretação clínica e os obstáculos práticos associados ao seu uso, contribuindo, assim, para uma compreensão abrangente de seu papel crítico na luta contra a tuberculose.

1.1. Objetivo

O objetivo desta pesquisa é avaliar a utilização do Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) no diagnóstico da Tuberculose Latente, com o intuito de analisar os aspectos positivos e negativos tanto para redes de saúde privadas

quanto para o Sistema Único de Saúde (SUS). O alvo da avaliação abrange os custos em todas as etapas do procedimento (equipamentos, processos e profissionais), compreensão do impacto percebido pelo paciente, se os profissionais estão bem-preparados para obter resultados mais rápidos e mais precisos. Essa análise é conduzida por meio da comparação com o método do teste cutâneo de tuberculina (PPD).

2. Metodologia

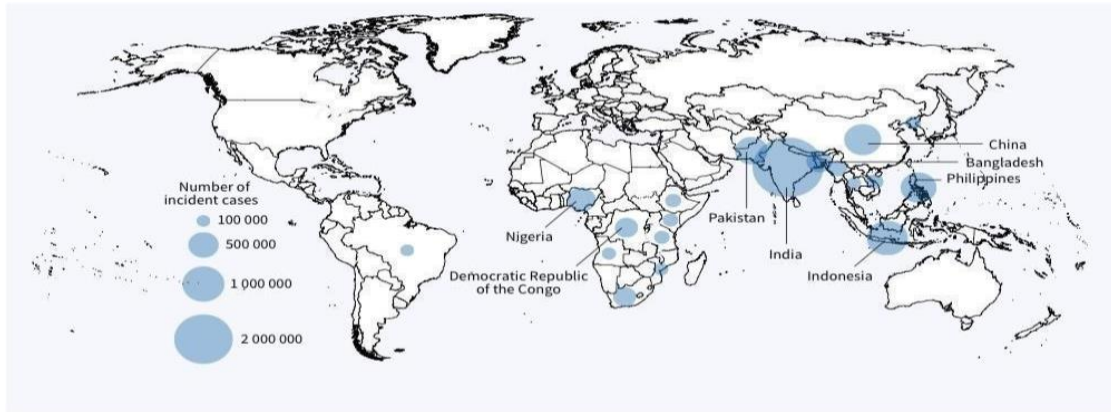
No presente estudo foi realizado uma pesquisa de cunho descritivo com abordagem qualitativa e com elaboração de revisão bibliográfica, nas bases de dados Scielo, Ministério da Saúde, usando a ferramenta Google Acadêmico. Tendo como meios de fundamentação teórica os artigos acadêmicos online com períodos de 2010 até 2022. Reunindo e classificando principais fatores que predispõe sobre o diagnóstico da Tuberculose latente, tendo como palavras-chaves IGRA, Tuberculose, Interferon Gamma.

3. Revisão de literatura

3.1. Tuberculose

A Tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e transmissível, uma das mais antigas do mundo, causada por uma bactéria chamada *Mycobacterium tuberculosis*, um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) também conhecida como bacilo de Koch (BK), com uma parede celular rica em lipídios que facilita a sobrevivência nos macrófagos alveolares permitindo que elas evitem ser detectadas pelo sistema imunológico por um tempo e reduz a efetividade da maioria dos antibióticos. É necessário um tratamento com antibióticos específicos por um período prolongado, geralmente de seis meses a um ano, para erradicar as bactérias. A adesão rigorosa ao tratamento é fundamental para evitar resistência aos medicamentos (Ministério da Saúde, 2021).

Figura 1 – Incidência de TB estimada em 2021



Fonte: ORGANIZATION, world health (ed.). Global Tuberculosis Report 2022. Genebra, Suíça. 2022. *E-book* (68p.) (global report).

Em 2021, cerca de 87% da população em 30 países tem uma alta incidência da doença. A figura demonstra os locais mais acometidos pela doença e sua respectiva incidência em cada país de acordo com o tamanho da marcação azul no mapa.

Aproximadamente um terço da população global está infectada com o *M. tuberculosis*, aumentando o risco de desenvolver tuberculose (TB). A TB afeta principalmente os pulmões, mas pode afetar outros órgãos, dependendo da gravidade. A infecção ocorre principalmente pela inalação de partículas contendo a bactéria. A doença se espalha através da tosse ou respiração de uma pessoa com TB ativa nos pulmões ou na laringe, liberando organismos contagiosos no ar (Busato, *et al.*, 2015).

Sua transmissão é eficaz e sua dose infecciosa é baixa, estima-se que dez bacilos já são suficientes para iniciar a infecção, e ao entrar no pulmão essas bactérias enfrentam a primeira linha de defesa do corpo, os macrófagos alveolares, são ingeridas pelos macrófagos mas conseguem sobreviver dentro deles e a internalização dos bacilos desencadeiam uma resposta inflamatória trazendo outras células de defesa, e em conjunto essas células formam uma massa de tecido chamada granuloma, que é característico da doença. Na sua fase inicial o granuloma tem o centro de macrófago infectado e ao redor deles outras células do sistema imunológico. Com essa ativação da imunidade celular, os macrófagos carregados com bactérias são mortos, o que resulta na formação do centro caseoso do granuloma. As bactérias ficam dormentes, mas podem permanecer vivas por décadas. Essa infecção que foi contida é referida como

tuberculose latente, onde o *M. tuberculosis* pode permanecer latente dentro desses granulomas por muitos anos sem causar sintomas. Nessa forma da tuberculose o indivíduo contaminado não possui baciloscopia positiva no escarro e, por tanto, não transmite esses bacilos. É a forma não ativa da doença, e o que determina se essa infecção se mantém latente ou se prossegue para a próxima fase, é a força da resposta imunológica de cada indivíduo em contágio. Por exemplo, um indivíduo imunocomprometido tem mais chances de as bactérias serem reativadas, replicada e evadir-se a partir do granuloma e se espalhar para outras partes dos pulmões, e causar sintomas como tosse, febre, suores noturnos, perda de peso e fraqueza (Cerqueira, 2022).

Quando a tuberculose afeta órgãos além dos pulmões, é chamada de forma extrapulmonar e não é transmitida. Pode ser diagnosticada por análise histopatológica, em casos crônicos, quando o sistema imunológico não consegue eliminar a bactéria, ocorre a formação de granulomas, aglomerados de células imunológicas que cercam as bactérias, causando inflamação localizada (Vasconcelos, 2023).

3.2. Tuberculose latente

A tuberculose latente (TBL), também conhecida como TB inativa, ocorre quando há infecção pelo *M. tuberculosis*, mas as bactérias permanecem inativas no corpo, sem causar sintomas. Cerca de 5% dos infectados desenvolvem tuberculose ativa nos primeiros anos após a infecção, enquanto os outros 95% mantêm a infecção sob controle por meio de uma resposta imune eficaz. A TBL não é contagiosa. Fatores que enfraquecem o sistema imunológico, como HIV/AIDS, medicamentos imunossupressores ou histórico de tratamento inadequado, podem aumentar o risco da infecção latente se tornar ativa. Esse estado é definido como o período entre a infecção inicial e o desenvolvimento da TB ativa (Busato, C. *et al.*, 2015).

A permanente resposta positiva ao teste de tuberculina (TT) é uma prova de que o bacilo mantém algum tipo de intercâmbio com o organismo hospedeiro. Embora o bacilo seja aeróbio, ele pode sobreviver em condições pobres de oxigênio, possivelmente adaptando-se através da produção de uma proteína

chamada alfa cristalina de 16 kDa. Além disso, o bacilo em estado de latência pode suprir-se de oxigênio através do glioxilato. A doença inativa é mantida por uma peculiar combinação de eventos que permitem ao bacilo sobreviver com níveis metabólicos mínimos. O desequilíbrio desses eventos, muitas vezes associado a uma resposta exagerada do sistema imunológico, pode levar à reativação do bacilo, resultando na chamada exacerbação endógena (Rosemberg *et al.*, 2001).

Além disso, o uso de inibidores de TNF α (Fator de Necrose Tumoral Alfa), uma proteína produzida pelo sistema imunológico em resposta a infecções, inflamações e outras condições é uma molécula de sinalização do sistema imunológico, e desempenha um papel crucial na regulação da resposta imunológica e na inflamação. No tratamento de doenças inflamatórias crônicas como artrite reumatóide, espondilite anquilosante ou doença de Crohn tem aumentado nas últimas décadas. Pacientes em uso de anticorpos anti-TNF α apresentam risco aumentado de desenvolverem infecções, em particular a disseminação de TB extrapulmonar causada pela reativação da infecção latente por *M. tuberculosis* (Oréfice., 2019).

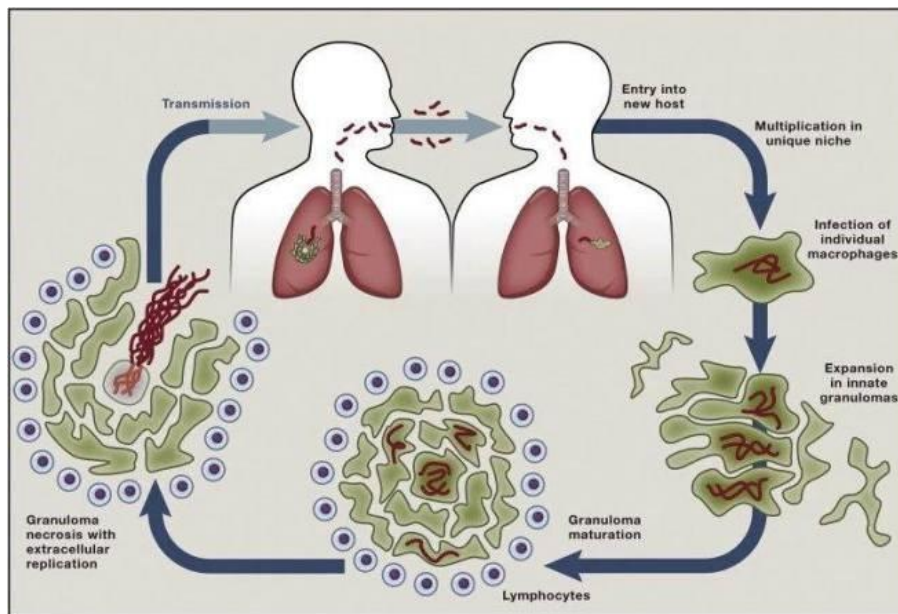
3.3. Fisiopatologia

A replicação intracelular da TB ativa é um dos fatores que tornam essa forma da doença tão desafiadora de tratar e controlar. A capacidade das bactérias de sobreviver e multiplicar-se dentro das células do sistema imunológico contribui para a cronicidade da TB ativa e sua capacidade de causar danos significativos aos tecidos afetados (Teixeira, *et al.*, 2017).

Após a fagocitose, as bactérias são envolvidas por uma estrutura celular conhecida como fagossomo, porém, o *M. Tuberculosis* possui um mecanismo de evasão do sistema imune que lhe permite evitar sua destruição dentro dos fagossomos, eles impedem a fusão do fagossomo com os lisossomos, que contêm enzimas capazes de digerir as bactérias, assim elas conseguem modificar o ambiente interno do fagossomo para criar condições favoráveis à sua replicação, Isso inclui a resistência à acidez e a capacidade de adquirir nutrientes essenciais. Uma vez dentro do fagossomo, as bactérias começam a se

multiplicar ativamente, formando colônias conhecidas como granulomas. A replicação das bactérias nos macrófagos e a formação de granulomas desencadeiam uma resposta inflamatória localizada que pode causar danos nos tecidos circundantes. Com o tempo, se a infecção não for controlada, as bactérias podem escapar dos fagossomos e se espalhar para outras células e tecidos, levando ao desenvolvimento de sintomas da TB ativa (Teixeira, *et al.*, 2017).

Figura 2 – Ciclo do contágio da *M. Tuberculosis*.

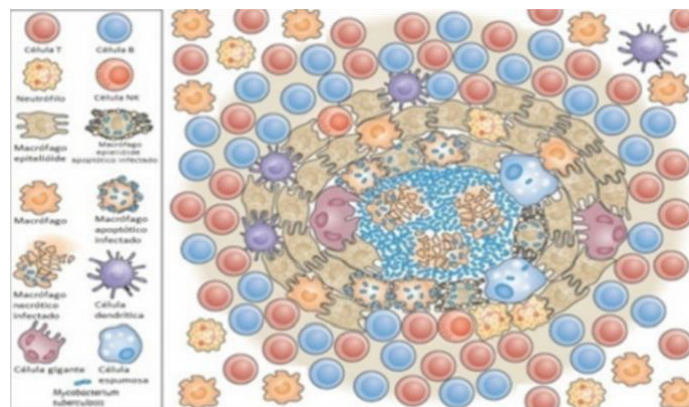


Fonte: Blog Infectologia em Geral. 2016

A imunidade antituberculose é complexa e não resulta de uma ação direta específica contra o *M. tuberculosis*. É melhor chamá-la de “mecanismo imunitário”. Esse mecanismo envolve interações celulares, especialmente entre macrófagos e células T, com os macrófagos alveolares desempenhando um papel importante na defesa. Os linfócitos T mantêm a memória imunológica e respondem rapidamente a novos ataques da micobactéria. As células desse sistema não agem diretamente, mas sim por meio de moléculas como linfocinas, interleucinas e citocinas. Essas moléculas atraem os macrófagos para o local da infecção e os ativam para eliminar o *M. tuberculosis*. Os leucócitos polimorfonucleares podem fagocitar a bactéria, mas não a destroem.

(Rosemberg, *et al.*, 2001).

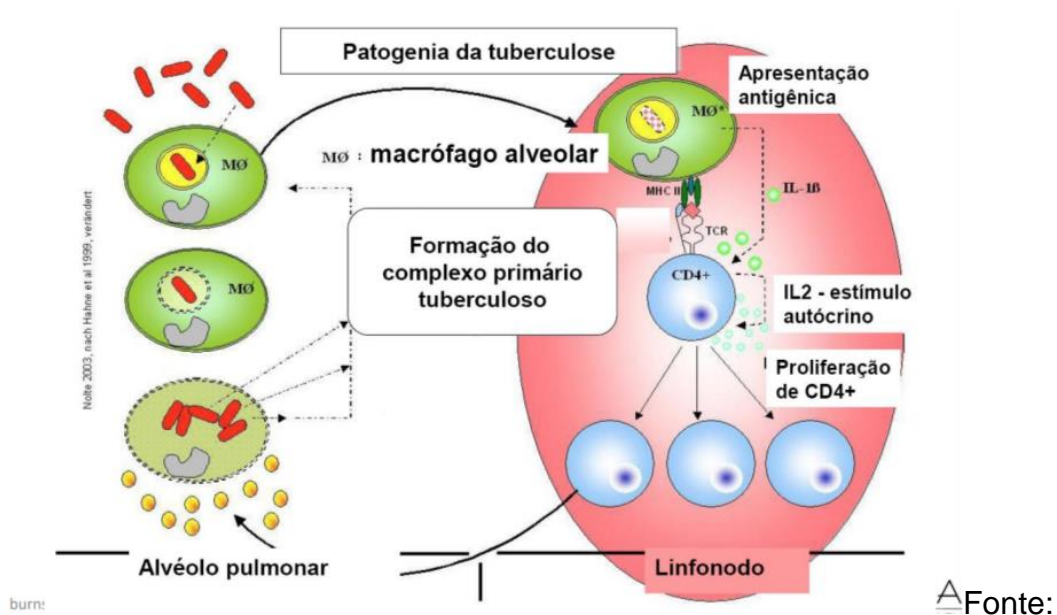
Figura 3 – Formação de granuloma



Fonte: Adaptado de Silva, 2015.

Formação de granuloma, reação do corpo para evitar disseminação do patógeno.

Figura 4 – Patogenia da tuberculose



Inflamação Granulomatosa, 2013

Reação que promove a formação de ganuloma, macrófagos não conseguem fagocitar o patógeno, o corpo reage para conter a infecção.

3.4. Principais premissas do mecanismo imunitário contra a tuberculose

A imunidade contra a TB é mediada por células do sistema imunológico. A *Mycobacterium tuberculosis*, geralmente infecta os pulmões, onde é fagocitada por macrófagos, que por sua vez são ativados previamente e têm a capacidade de matar os bacilos. Os antígenos do *M. tuberculosis* estimulam linfócitos T a produzirem linfocinas que atraem os macrófagos para o local da infecção e os ativam para eliminar as micobactérias. A imunidade contra a TB pode ser suprimida pela depleção de células T e restaurada por agentes que as reconstituem e pode ser transferida experimentalmente de um organismo para outro através do transplante de células T. A memória imunitária das células T se enfraquece com o tempo, mas persiste enquanto essas células permanecem vivas no organismo (Rosemberg, *et al.*, 2001).

4. Vacinas

4.1. BCG (BACILO DE CALMETTE-GUERIN)

Embora criada em 1921 a vacina BCG é a única sendo utilizada na prevenção de formas graves da doença até os dias atuais, apresentando uma proteção cruzada, a BCG permite que o corpo da pessoa vacinada desenvolva uma resistência à propagação da *M. tuberculosis* após o contato com a bactéria. Isso evita o desenvolvimento da tuberculose (Fundação Atauilpho de Paiva, 2021).

A BCG cria imunidade celular contra patógenos que não fazem parte da doença-alvo, como a ancilostomíase, causada por parasitas nematóides das espécies *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*, e a hanseníase, causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*. A BCG também é usada como tratamento para doenças autoimunes, como diabetes tipo 1 e melanoma (Bunde, 2021).

Seu uso contra a COVID-19, doença viral causada pelo vírus SARS-CoV-2, está sendo estudado desde 2021 devido à pandemia. Em relação à prevenção da TB, a vacina BCG é administrada por via intradérmica e em dose única no Brasil. É injetado no músculo deltóide direito em 0,1 mililitros de volume, contendo aproximadamente 200 mil bactérias atenuadas, para facilitar a verificação da cicatriz da vacina e para limitar as reações ganglionares à região axilar (Brasil, 2019).

4.2. BCG e vírus HIV/AIDS

A epidemia de HIV/AIDS aumentou a taxa de TB em várias nações do mundo. A principal razão para isso é que pacientes com HIV/AIDS experimentam imunodepressão, o que aumenta a probabilidade de reativação de LTBI. Após a vacinação, as crianças com imunodeficiência podem desenvolver linfadenites ou espalhar o BCG. Na África do Sul, um estudo de pacientes imunodeprimidos descobriu que a vacina BCG dinamarquesa administrada no período neonatal contribuiu para a alta incidência de crianças com AIDS, linfadenite e/ou infecções disseminadas de TB (Hesseling, *et al.*, 2003).

A Organização Mundial da Saúde recomenda que crianças infectadas pelo HIV que vivem em países onde a TB é prevalente sejam vacinadas ao

nascimento com o BCG. No entanto, as crianças infectadas pelo HIV com sinais clínicos da doença ou de imunossupressão não podem receber a vacina. Em geral, países com baixa prevalência de TB não vacinam infectados. (Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society Thorax, 2000).

A vacina BCG (Bacilo Calmette-Guérin) é administrada em todo o mundo para prevenir as formas graves da doença TB (BRASIL, 2019a). As formas mais graves incluem tuberculose miliar, que é causada pela disseminação da *M. tuberculosis* extrapulmonar por via hematogênica para outros órgãos (Pinho et al., 2014; Pereira et al., 2007) e a meningite tuberculosa, uma forma extrapulmonar que afeta o cérebro, o cerebelo e a medula e é mais comum em crianças (Cruz, 2008).

4.3. CRISPR/CAS9

Ainda em estudo, a tecnologia CRISPR/CAS9, que foi inicialmente desenvolvida como uma ferramenta para edição genética, está agora no centro das inovações médicas mais recentes. O CRISPR/CAS9 está sendo estudado como uma possível vacina revolucionária, além de suas aplicações em terapia genética. Este estudo examina a ciência por trás da técnica CRISPR/CAS9, como ela foi usada de forma inovadora para criar vacinas, e o impacto transformador que ela pode ter na prevenção de doenças (Zein-Eddine, *et al.*, 2023).

4.4. ID93 + GLA-SE

Os antígenos do *M. tuberculosis* (Mtb), a bactéria que causa tuberculose, foram identificados no início do desenvolvimento da ID93 + GLA-SE. Cientistas examinaram várias proteínas do Mtb para identificar as que podem desencadear uma resposta imune forte. O antígeno ID93 foi selecionado por sua capacidade de ativar o sistema imunológico e produzir uma resposta específica ao Mtb (Abraham, *et al.*, 2019).

O próximo passo foi a criação do antígeno ID93 juntamente com um adjuvante eficaz. As substâncias que são adicionadas às vacinas para aumentar

a resposta imunológica são conhecidas como adjuvantes. Para o ID93 + GLA-SE, o adjuvante GLA-SE foi usado. Ele é feito de GLA, um agonista de TLR4, ou receptor tipo Toll-4, que está ligado a nanopartículas lipídicas e aumenta a sensibilidade do sistema imunológico aos antígenos, o que ajuda a iniciar uma resposta imune mais forte e duradoura. A vacina passou por rigorosos testes pré-clínicos em laboratório e em modelos animais antes de ser testada em humanos. Essas pesquisas examinaram a segurança da vacina, sua capacidade de provocar reações imunológicas específicas e sua eficácia no combate à infecção pelo *M. tuberculosis* (Abraham, et al., 2019).

A ID93 + GLA-SE foi aprovada para ensaios clínicos com base nos resultados promissores dos testes pré-clínicos. Estes ensaios foram conduzidos em várias etapas. Primeiro, pequenos grupos de voluntários saudáveis foram selecionados para avaliar a segurança e a resposta imunológica da vacina. Posteriormente, ensaios em larga escala foram realizados para verificar se a vacina era eficaz em populações de alto risco em locais onde a TB é comumente encontrada (Sagawa, et al., 2023).

Embora ainda esteja em estudo, a eficácia da vacina foi avaliada minuciosamente durante os ensaios clínicos. Os pesquisadores compararam os números de casos de tuberculose entre os indivíduos vacinados e um grupo controle não vacinado. A vacina também foi observada de perto para evitar efeitos colaterais ou reações adversas (Sagawa, et al., 2023).

4.5. M72/AS01

Em estudos recentes foi avaliado que a vacina M72/AS01 é uma invenção revolucionária ainda em estudo que combina a proteína de fusão recombinante M72, que contém antígenos imunogênicos do *M. tuberculosis*, com o adjuvante AS01, que desempenha um papel essencial no desencadeamento de uma resposta imune robusta e duradoura. Uma vacina poderosa feita da proteína M72 e do adjuvante AS01 fortalece o sistema imunológico contra a TB (Meeren, et al., 2018).

A proteína M72 vem de antígenos imunogênicos do *M. tuberculosis*. Os

elementos que têm a capacidade de ativar o sistema imunológico são conhecidos como antígenos. A proteína M72 é feita por meio de engenharia genética, que altera o DNA de uma bactéria para tornar uma proteína específica segura para uso em vacinas (Meeren, *et al.*, 2018).

O adjuvante AS01 é um medicamento especial desenvolvido para melhorar a eficácia da vacina. As substâncias que são adicionadas às vacinas são conhecidas como adjuvantes e são usadas para estimular e melhorar a resposta imunológica do corpo. O adjuvante AS01 para M72/AS01 consiste em lipídios (gorduras) e proteínas que ajudam a modificar a resposta imune, aumentando a produção de anticorpos e fortalecendo as células imunes. A inclusão do adjuvante AS01 é importante porque ajuda o sistema imunológico a responder melhor à proteína M72. Isso torna a vacina mais eficaz na indução de uma resposta imunológica específica e duradoura contra o *M. tuberculosis*. A proteína M72 age como um antígeno quando a vacina M72/AS01 é administrada, iniciando o sistema imunológico do corpo. O adjuvante AS01 ajuda o sistema imunológico a formar memória aumentando sua resposta. Isso significa que o sistema imunológico da pessoa que recebeu a vacina estará mais preparado para combater a bactéria se ela entrar em contato com o *M. tuberculosis* no futuro. Isso reduz o risco de desenvolver a forma ativa da doença (Meeren, *et al.*, 2018).

5. Medicamentos

O tratamento para TB, que está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), é gratuito e leva no mínimo seis meses. O esquema básico de tratamento da TB consiste em quatro medicamentos: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. Quando a tuberculose é tratada corretamente, ela tem cura. Os profissionais de saúde devem apoiar e monitorar o tratamento da tuberculose por meio de um cuidado completo e humanizado. O Tratamento Diretamente Observado (TDO) é uma estratégia importante para incentivar a adesão ao tratamento (Ministério da Saúde, 2022).

O TDO envolve acompanhar a tomada de medicamentos por uma pessoa com TB sob a supervisão de um profissional de saúde ou de outros profissionais

qualificados, como profissionais da assistência social, entre outros, sob supervisão de profissionais de saúde. Idealmente, esse tratamento deve ser realizado em todos os dias úteis da semana; no entanto, em situações excepcionais, pode ser realizado três vezes por semana. O TDO deve ser realizado no local e no horário acordados com a pessoa e o serviço de saúde. A pessoa com tuberculose deve receber uma orientação clara sobre as características da doença e o tratamento, incluindo a duração e o esquema do tratamento, recomendações de uso de medicamentos e eventos adversos. A pessoa deve ser orientada pelo médico a continuar o tratamento até o final, independentemente do desaparecimento dos sintomas, pois seu bem-estar melhora nas primeiras semanas do tratamento. É importante ter em mente que o tratamento incorreto pode agravar a doença e levar ao desenvolvimento de tuberculose que não pode ser tratada com medicamentos (Ministério da Saúde, 2022).

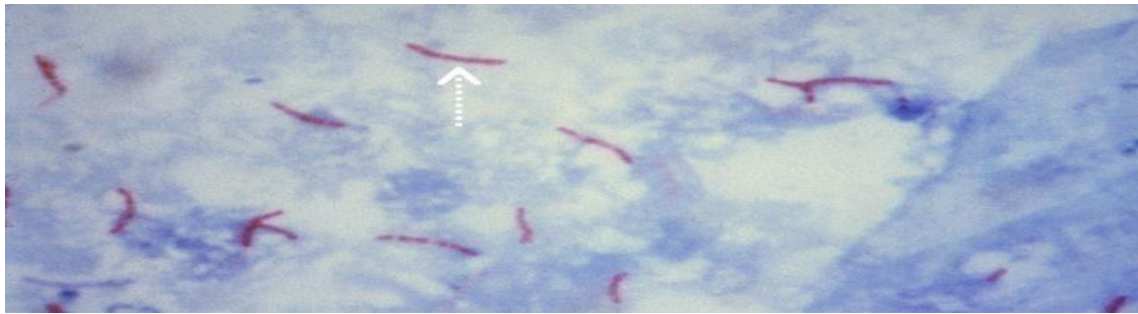
6. Diagnostico

Assim como muitas patologias infecciosas o diagnóstico começa com uma suspeita, com um indivíduo tendo alguns sinais e sintomas que se parecem com características de determinada patologia. No caso da TB em sua forma ativa o paciente deve se queixar de uma tosse insistente com presença de secreção, dependendo do estágio da infecção a secreção irá se apresentar com sangue, febre baixa mais recorrente no período da tarde, Fadiga muscular, suores noturno e perda de peso repentinamente. Estes são sinais e sintomas clássicos de indivíduos com suspeita de TB pulmonar. Pode-se chegar a uma conclusão de diagnóstico em sua forma ativa por meio de várias metodologias sendo elas bacteriológicas, histopatológicas, imunológicas e radiológicas (Yonekura, *et al.*, 2017).

Para realizar o diagnóstico por meio da Bacterioscopia é preciso realizar o exame direto com a coloração de Ziehl-Neelsen da secreção (Escarro) produzida pelo indivíduo com suspeita e a cultura dessa amostra de secreção. A bacterioscopia é um diagnóstico com baixo custo de produção e tendo o resultado no mesmo dia. Porém para que a bacterioscopia apresente um

resultado positivo é necessário que tenha no mínimo 5.000 (Cinco mil) bactérias por mililitro, sendo assim cerca de 50% a 70% dos indivíduos que possuem lesão pulmonar são diagnosticados (Titton, *et al.*, 2017).

Figura 5 – *M. tuberculosis* revelada pela coloração de Ziehl-Neelsen, Álcool-ácido resistente (BAAR).



Fonte: Pesquisa de bacilos álcool-ácido resistente (BAAR), por Brunno Câmara.

No caso da cultura é possível isolar o Bacilo com bem menos quantidade de bactéria, além de isolar o Bacilo é possível testar a sensibilidade da bactéria com os quimioterápicos. A metodologia da cultura do bacilo é excelente em materiais extrapulmonares e quando o indivíduo se apresenta com a bacterioscopia negativa, mas existe uma grande suspeita da parte dos médicos, pois é considerado o padrão ouro para o diagnóstico da patologia e um excelente procedimento complementar, diagnosticando cerca de 30% dos casos em que a bacterioscopia deu resultado negativo. Porém há uma necessidade de tempo maior para se obter o resultado, cerca de 40 dias, pois é preciso esperar o crescimento bacteriano para se formar colônias no meio de cultura. É uma técnica amplamente utilizada devido à praticidade de serem realizadas e ao baixo custo, porém nem todas as regiões do Brasil conseguem realizar esse tipo de metodologia, devido a necessidade de se ter uma infraestrutura adequada para a realização da cultura. É necessário que o laboratório tenha nível 3 de segurança biológica para a realização da metodologia (Marchior, *et al.*, 2002).

Há procedimentos de diagnóstico muito mais sofisticados que irão reduzir o tempo de liberação desse resultado. São métodos como também o PCR (Cadeias de Polimerase Reativas) que possui uma sensibilidade e especificidade

que superam os 90%, se mostrando um método extremamente confiável para o diagnóstico da patologia, porém ele demonstra um alto custo para processar o teste e requer uma grande infraestrutura do laboratório e grande conhecimento técnico, exigindo um profissional altamente treinado e específico (Campos *et al.*, 2017).

Outro exemplo de diagnóstico extremamente sensível e específico é BACTEC que tem a capacidade de detectar a presença de CO² radiomarcador que é liberado durante a replicação bacteriana (Macquarie University Research Park North Ryde, NSW 2113), o Tubo indicador de crescimento bacteriano utilizado no Laboratório Central de Saúde Pública de Mato Grosso do Sul rotineiramente é o meio de cultura Líquido Middlebrook 7H9. Que se realiza a semeadura da bactéria em um meio de cultura onde se cultiva a bactéria em meios com fármacos e meios sem fármacos que após 21 dias de incubação se tem um resultado por meio do sistema de detecção Bactec. Além de utilizar o meio de cultura sólido Löwenstein- Jensen, onde avaliará aparência e cor da colônia. Um grande problema da automação neste diagnóstico é o custo e a necessidade de uma infraestrutura maior para a realização do teste. E ainda à necessidade de haver o crescimento bacteriano para a análise do BACTEC (Moraes *et al.*, 2021).

Todas essas técnicas podem diminuir o tempo para poder realizar a confirmação do diagnóstico, porém são todas técnicas de alto custo, exigem uma sofisticação maior do laboratório e exigem uma biossegurança nível 3 do laboratório, onde nem todos tem essas condições (Marques *et al.*, 2021).

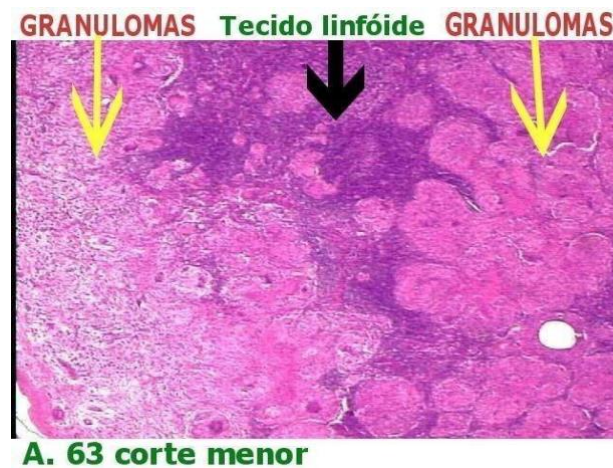
O diagnóstico por meio da histopatologia é capaz de identificar lesões granulomatosas, necroses e outros tipos de alterações teciduais que podem ser causadas pela bactéria. Porém essas alterações podem ter a etiologia por outra patologia como sarcoidose e micose. Para poder garantir que uma lesão granulomatosa é causada por TB é necessário identificar o Bacilo em seu interior, ou seja submeter essa amostra da histopatologia a uma coloração de Ziehl-Neelsen, a amostra deve ser Pleura ou o próprio Pulmão e conter mais de cinco lesões para poder ser aceita como diagnóstico de Tuberculose (Rodrigues *et al.*, 2002).

Figura 6 - Lâmina de Tuberculose pulmonar exsudativa.

LÂM. A. 183 - TUBERCULOSE PULMONAR EXSUDATIVA



Fonte: UNICAMP - Departamento de Anatomia Patológica, 2021. Figura 7 - Lâmina de Tuberculose pulmonar exsudativa ampliada



Fonte: UNICAMP - Departamento de Anatomia Patológica, 2021.

As imagens demonstram a reação produtiva caracterizada por granulomas bem formados com células epitelióides e número variável de gigantócitos de Langhans. Nestas, os núcleos tendem a arranjar-se na periferia do citoplasma. O nome deriva de que as células constituintes do granuloma são produzidas (ou se diferenciam) no local, a partir de monócitos do sangue. A reação produtiva, como a exsudativa, pode resultar em extensa necrose caseosa (Atlas virtual - UNICAMP, 2002).

7. Diagnóstico de Tuberculose Latente

Em sua forma latente, é onde o indivíduo não possui nem um sinal ou sintomas característicos da patologia em sua forma ativa, indivíduos que tiveram contato frequente com pacientes que possui TB tem maior risco de contrair a bactéria, assim como profissionais da saúde que tem contato com indivíduos infectados pela bactéria sem o uso adequado de EPI. A opção de diagnóstico mais optado são os procedimentos sorológicos, um excelente exemplo é o TT cutâneo, o PPD. O TT cutâneo (PPD) é capaz de indicar se o indivíduo foi infectado pela bactéria ou não, porém ele não conseguiu distinguir em que fase esse indivíduo se encontra da infecção, se está na fase latente ou na fase ativa da patologia. A realização deste procedimento é bem simples: Aplica-se por via intradérmica a proteína PPD RT23 (Purified Protein Derivative, RT: Reset Tuberculin, 23: número da partida), que é obtido através de um filtrado de cultivo de sete cepas diferentes do *M. tuberculosis* esterilizado e concentrado, uma dose de 0,1ml na parte anterior do antebraço esquerdo, é realizado a leitura do resultado entre 48 a 72 horas, podendo ser estendido até por 92 horas. Porém é um teste que tem muitas possibilidades de se ter um resultado falso-negativo ou um falso positivo, sendo uma destas possibilidades a reação a vacina BCG, imunodepressão ou até mesmo a falta de sensibilidade do indivíduo que recebeu a dosagem de PPD, a falta de sensibilidade é conhecida como alergia tuberculínica (Ministerio da Saúde, 2014).

Com o avanço dos estudos e das tecnologias um procedimento acabou ganhando notoriedade devido a sua especificidade, sensibilidade e rapidez para o resultado do diagnóstico o IGRA (Interferon Gamma Release Assay). Um procedimento que não exige muita sofisticação do laboratório e de baixo custo e fácil interpretação. Porém não existem procedimentos laboratoriais considerados padrão-ouro para o diagnóstico da TBL, o procedimento de IGRA deve ser associado juntamente com o PPD mais fatores epidêmicos e clínicos do indivíduo com suspeita (Ranzolin *et al.*, 2017).

8. IGRA (Interferon Gamma Release Assay)

A descoberta das proteínas ESAT-6, CFP-10 e TB7.7 produzidas pela bactéria *M. tuberculosis*, permitiu a descobertas de novos procedimentos mais

específicos e sensíveis para o diagnóstico da TBL. O IGRA é utilizado com grande sucesso para esse tipo diagnóstico, tendo o objetivo do teste é medir os níveis de citocina IFN- gama secretados pelas Linfócitos TCD4 que são estimuladas pelo antígeno da bactéria (Siqueira *et al.*, 2019).

A metodologia ELISA é utilizada para a realização do IGRA. Comumente cada placa utilizado no método possui 96 poços e cada poço possui anticorpo contra citocina IFN- gama. A amostra é adicionada a um desses poços aonde ocorre a ligação do anticorpo a citosina pesquisada, quando ocorre essa ligação há uma mudança de cor no poço e através dessa densidade de cor que se tem o resultado do teste. (M. Shuhosk *et al.*, 2012).

Embora a sensibilidade e especificidade seja uma característica marcante do teste, ele não pode ser considerado padrão ouro, pois ele se apresentou com algumas incoerências em pacientes infectados por outras cepas de micobactérias que não são a *M. tuberculosis*, sendo as cepas *M. kansasii*, *M. szulgai*, e *M. marinum*, em pacientes desnutridos e pacientes imunossuprimidos. É válido sempre ressaltar que apenas um exame laboratorial não fecha diagnóstico (Siqueira, Oréfice, 2019).

A coleta para o procedimento de IGRA é simples, se realiza uma punção venosa coletando quatro tubos, sendo dois deles controle positivo e um controle negativo. Os outros dois tubos possuem um mitógeno, será pesquisado o mitógeno do IFN- γ dos linfócitos CD4 + e no outro tubo será pesquisado os linfócitos CD8 +. Para que a reação ocorra é necessário que as amostras fiquem 24 horas incubadas a uma temperatura de 37°C (Siqueira, Oréfice, 2019).

O IGRA é um procedimento que detecta uma resposta imunitária do Linfócitos T que são estimuladas pelo peptídeo antigênico que simulam as proteínas das micobactérias. As proteínas que são utilizadas no procedimento de IGRA (ESAT-6, CFP-10 e TB7.7) estão ausentes na vacina BCG. Sendo assim descartando qualquer reação cruzada com a vacina, situação que acontece com o procedimento de PPD. Essas proteínas não são encontradas em grandes partes das micobactérias não tuberculosas, apenas um pequeno grupo de micobactérias não tuberculosas possui esse seletivo tipo de proteínas e nesse caso há uma possibilidade de dar um resultado falso positivo. Quando um

indivíduo é infectado pela bactéria os linfócitos T reconhecem essas proteínas. Assim que as células reconhecem elas produzem citocinas IFN- γ . É realizado a detecção desta citocina IFN- γ é por meio imunoenzimático (ELISA). O indivíduo só é considerado infectado pela *M. tuberculosis* quando a concentração de citocina IFN- γ é superior ao valor de referência indicado na bula do kit (Altfeld *et al.*, 2013).

É produzido estímulo de algum antígeno e são produzidas em baixas concentrações. O Interferon- Gama (IFN- γ) é produzido nos linfócitos T, B e NK, sua principal função no organismo é potencializar a atividade fagocítica de um agente patológico. Quando Monócitos e Macrófagos são estimulados por essa citocina, essas células aumentam a produção de Receptores de alta afinidade para IgG, além de estimular a produção de TNF- α por linfócitos T. Existem substâncias sintéticas de IFN- γ que tem seu uso terapêutico, apesar de causar sérios efeitos colaterais (Klautau *et al.*, 2014).

Apesar do IGRA ser uma excelente arma para o diagnóstico da TL, ele não pode ser utilizado para distinguir a patologia da sua fase latente para sua fase ativa. O que irá distinguir de uma fase para a outra é a clínica do paciente. Tendo que as abordagens para o diagnóstico são diferentes. (M. Lewinsohn *et al.*, 2023)

Como qualquer outro procedimento diagnóstico o IGRA está sujeito a ter respostas cruzadas, podendo gerar um resultado falso-negativo. Os principais grupos de pacientes que estão suscetíveis a ter um resultado falso-negativos são: Pacientes que possui o Vírus da Imunodeficiência Humano (HIV), Crianças, idosos, pacientes tabagistas, pacientes com o resultado do PPD negativo, pacientes com TB extrapulmonar, generalizada. No entanto, não há estudos suficientes que comprovem a falta de sensibilidade do procedimento nestes grupos de pacientes (Altfeld *et al.*, 2013).

Existem algumas situações em que o procedimento de IGRA pode ser liberado com o resultado indeterminado. Esse resultado pode ter muitos fatores, sendo eles do próprio paciente, erro no pré-analítico ou algum erro na fase analítica. Um dos fatores que pode acontecer para um resultado indeterminado é a alta concentração de IFN- γ presente no controle negativo ou pela baixa

concentração de IFN- γ no controle positivo. Foi observado que em grande parte dos resultados indeterminados foi devido a baixa produção de IFN- γ no tubo onde se encontra o Mitógeno. Quando existe uma quantidade de IFN- γ superior a detecção do kit na amostra do paciente. Nos fatores pré-analíticos pode ocorrer quando não se coloca os tubos na incubação a 37°C após a coleta. E se a amostra for armazenada antes da centrifugação em uma temperatura de 22°C a 5°C. Na fase analítica pode ocorrer um resultado indeterminado quando a placa de ELISA não é lavada adequadamente (Siqueira, Oréfice, 2019).

Um dos desafios que a comunidade científica enfrenta ainda em relação ao diagnóstico da TB é que o IGRAs não tem a capacidade de diferenciar a TBL e a tuberculose Ativa. Na maioria das vezes a tuberculose ativa é utilizada para quantificar e estimar o rendimento do IGRAs na detecção da TBL. Estudos apontam que em países em desenvolvimento a sensibilidade do IGRAs em pacientes com suspeita de TB varia entre 73 a 83% e a especificidade variou 49 a 58%, concluindo que um em cada quatro pacientes com cultura para *M. tuberculosis* positivo poderia ter o IGRAs negativo. Há extrema necessidade de mais estudos nestes grupos de pacientes, para que cada vez mais o teste seja aprimorado e beneficie uma gama maior de pacientes (Mota, *et al.*, 2015).

1.1. IGRAs em crianças

Em um grande estudo realizado em uma área endêmica de TB se descobriu que mães que estão amamentando seus filhos e os mesmos acabam tendo uma resposta imunológica surpreendentemente maior, devido a maior produção de citocina IFN- γ . As respostas imunológicas e do procedimento do IGRAs foram até comparadas com as respostas de indivíduos adultos. Alguns especialistas têm defendido o uso do teste PPD em conjunto do procedimento de IGRAs para se chegar a um diagnóstico em crianças menores de cinco anos. Fazendo uso destes dois procedimentos aumenta-se a sensibilidade do diagnóstico (Siqueira, Oréfice, 2019).

1.2. Diagnóstico em pacientes imunossuprimidos

Existe um grande desafio em diagnosticar a TB em sua fase latente em

pacientes imunossuprimidos. Um destes fatores é a ausência de sinais e sintomas mais severos que faz o indivíduo procurar ajuda de um profissional da saúde. Outro fator que contribui ainda mais para este desafio é a dificuldade de isolar o bacilo e a ausência de alterações em exames de radiografia (Ranzolin, *et al*, 2017).

Pacientes que possuem algum tipo de imunodeficiência crônica correm um grande risco de desenvolver TB em sua forma ativa, porque estes pacientes fazem uso contínuo de medicamentos imunossupressores. Os de maior risco são medicamentos que alteram a proteína TNF-a que tem extrema relevância na formação e manutenção de granuloma. Grande parte desses pacientes podem desenvolver tuberculose logo nos primeiros meses de uso destes medicamentos. Uma grande preocupação entre os médicos que realizam esse tipo de tratamento é a reinfecção da TB devido ao tratamento de inibidores TNF-a (Conde, *et. al*, 2011).

O TNF-a (Fator de Necrose Tumoral) produzido pelos macrófagos e Linfócitos T e NK, após sofrerem o estímulo do IFN-gama, tendo uma função muito importante na resposta imunológica do indivíduo, principalmente contra o bacilo *M. tuberculosis*, pois tem a capacidade de aumentar a fagocitose dos Macrófagos, que contribui para a destruição do agente patológico. Uma vez que se realiza o granuloma evita a disseminação sistêmica da patologia. Além de poder ser utilizado como prognóstico em piora de pacientes com septicemia. TNF-a age como um antitumoral sendo o principal motivo pela perda de tecido adiposo e músculo ósseo em alguns cânceres, sendo assim um dos primeiros sinais que pode chamar atenção do indivíduo fazendo com que ele procure um médico. O TNF-a por ser tratar de uma substância antitumoral pode ser utilizada em pacientes soropositivos para HIV que desenvolveram o sarcoma de Kaposi, uma vez que este paciente tem deficiência de Linfócitos T CD4 que produzem tal substância. É capaz de retardar o avanço da neoplasia e em até certos casos regredir o avanço (Klautau, 2014).

Dessa maneira o uso de Anti-TNF-a em pacientes imunodeficientes aumenta o risco de infecção pela bactéria em outros tecidos. O Ministério da Saúde do Brasil e a Sociedade de Reumatologia Brasileira recomendam a realização da pesquisa para TBL, recomendável realizar a Radiografia do Tórax

e o PPD. Quando o teste de PPD é igual ou maior que 5 mm, é encontrado achados estranhos na radiografia, o paciente vive em uma área endêmica ou teve contato com alguém com suspeita da patologia é recomendável a realização de uma quimioprofilaxia com isoniazida, 300 mg/dia por seis meses (Conde, *et al.*, 2011).

É de grande interesse e importância a realização de mais estudos em pacientes que contraíram TB e que realizam o uso de medicamentos Anti-TNF- α , para avaliar os efeitos e causas em cada patologia autoimune separadamente. Somente um estudo foi feito que avaliou o aumento da TB em pacientes que utilizam Anti-TNF- α . Ainda não existem estudos científicos que determinem como seria feito a triagem e o tratamento da TBL em pacientes que utilizam esses medicamentos (Yonekura, 2017). Foi observado que pacientes que possuem uma contagem de linfócitos T CD4 + inferior a 200 células/mm³, o IGRA perde sensibilidade. Porém são dados conflitantes com outro estudo que mostra o contrário onde o IGRA não perdeu sensibilidade apesar da baixa contagem de linfócitos T CD4 +. É necessário que haja mais estudos e testes para poder chegar a alguma conclusão (Siqueira, 2019).

1.3. O IGRA para o SUS

Um dos grandes desafios que um país tão grande e com locais de extrema dificuldade de se ter acesso como é o Brasil é promover a saúde para todos. É necessário que se busque saídas inovadoras para promover a saúde de pessoas que moram nesses lugares de difícil acesso, onde se encontram longe de postos de saúde e de grandes centros urbanos que tenham uma infraestrutura adequada para suprir necessidades médicas. Uma destas necessidades é o diagnóstico de patologias infecciosas como a TB. Estima-se que no ano de 2019 no Brasil ocorreram 35 casos da patologia para cada 100 mil habitantes (Souza, 2020).

Um estudo realizado pela Qiagen no ano de 2016, onde relatou as vantagens em relação ao procedimento de PPD de se utilizar o procedimento de IGRA no diagnóstico da TBL (Qiagen, 2016).

O IGRA tem grandes vantagens quando se trata de diagnóstico rápido, sensível e específico, é uma excelente ferramenta de diagnóstico da TBL. Porém não se trata de um procedimento perfeito e tem seus desafios e complicações a serem vencidos, um desses pontos é a necessidade de se encaminhar a amostra após a coleta para uma estufa a 37°C, centrifugar os tubos e encaminhá-los para um laboratório que tenha infraestrutura para a realização da metodologia de ELISA. Existe uma necessidade de equipamentos como centrífuga e de estufa no local da coleta e de encaminhar a amostra para centros urbanos, o que demanda às vezes uma grande ação de logística. Todos esses fatores acabam elevando o custo de produção desse teste (Souza, 2020).

Apesar do procedimento de IGRA ter melhor desempenho clinicamente em relação ao procedimento de PPD, mesmo exigindo uma infraestrutura maior para sua realização do que o PPD, perdendo apenas no requisito de custo-benefício, é válido para o SUS a utilização em conjunto destes dois procedimentos. O procedimento de IGRA apresentou um menor custo em grupos de pacientes HIV positivos, população de crianças e candidatos a transplantes de medula óssea. A recomendação do uso do IGRA no SUS se deu na 91ª Ordinária da Conitec em 08 de outubro de 2020 por unanimidade do conselho (Fauth, 2020).

1.4. O IGRA no transplante de órgãos

A Conitec em colaboração com técnicos da secretaria de vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), elaboraram e avaliaram se o teste de liberação de Interferon-Gama, em comparação com a prova tuberculínica, obtêm precisão na detecção da infecção latente da tuberculose, e se é capaz de prevenir ativação da tuberculose em pacientes com doença inflamatória imunomediada (pré e pós- tratamento com os imunossuppressores) ou pacientes candidatos a transplante de órgão sólido, pré-transplante (Conitec, 2022).

Para os candidatos a transplantes, foram realizadas duas revisões onde o desfecho foi aferido por meio das estimativas de sensibilidade e especificidade, e mais duas revisões considerando as estimativas dos valores preditivos positivos e negativos (Conitec, 2022).

Na primeira revisão avaliada comparando os testes Nasiri et al e Auguste et al, obtiveram estimativa por meta-análise dos estudos incluídos, onde o IGRA GIT (0,58) e o IGRA T-SPOT (0,55) demonstraram mais sensibilidade em comparação à PT \geq 5mm (0,46). Já na segunda revisão sistemática não houve meta-análise, contudo foram apresentados os valores e as variabilidades da sensibilidade dos testes nos estudos incluídos, a PT \geq 10 mm mostrou variabilidade no resultado da sensibilidade em três estudos de 0 a 0,87, atingindo maior valor que o IGRA GIT(0 e 0,73). Já o IGRA T-SPOT teve a sensibilidade estimada em 0,53, sendo maior que o resultado estimado de sensibilidade de 0,36 da PT \geq 5 mm (Auguste, *et al.* 2016).

Na meta-análise de Nasiri et al, os resultados dos testes IGRA GIT (0,89) e IGRA T-SPOT (0,92) demonstraram especificidades superiores quando comparados à PT \geq 5 mm (0,86). Auguste et al, apresentaram a variabilidade na especificidade estimada em dois estudos para o IGRA GIT (0,60 e 0,79) e para a PT \geq 10 mm (0,84 e 0,90). Além do resultado da PT \geq 5 mm (0,84) em um dos estudos da revisão. O IGRA GIT apresentou valores preditivos positivos (VPP) de 0,72, sendo maior que o VPP de 0,60 do IGRA T-SPOT. Ambos os testes IGRA apresentaram VPP maiores quando comparados ao VPP de 0,46 da PT \geq 5 mm. Na revisão sistemática de Zhou et al²⁸, apenas um estudo tratou da população de candidatos a transplantes testados com IGRA GIT e PT \geq 5 mm. Neste estudo, o VPP de 4,5 do teste IGRA GIT foi semelhante ao VPP de 4,4 da PT \geq 5 mm (Muñoz, *et.al.* 2015).

Tanto o IGRA quanto a PT \geq 5 mm apresentaram resultados de valores preditivos negativos (VPN) muito próximos, 0,90 e 0,89, respectivamente. O VPN de 0,80 do teste IGRA GIT se apresentou menor que os demais testes. No estudo primário de Munõz et al incluído na revisão sistemática de Zhou et al. A estimativa de VPN foi de 1,00, tanto para IGRA GIT quanto para a PT \geq 5 mm, não havendo diferença entre os testes (Nasiri, *et al.* 2019).

1. Considerações finais

A partir dos resultados encontrados nesta pesquisa, concluímos que um terço da população mundial esteja infectado com a bactéria em seu estado latente, não desenvolvendo a patologia (TB). E apesar de a TB possuir procedimentos de diagnóstico considerados como padrão ouro como a cultura do material biológico, coloração de Ziehl-Neelsen, PCR, Raio-X e Tomografia, a sua forma latente não possui procedimentos diagnósticos considerados padrões outros, pois tanto o procedimento de PPD e o IGRA apresentam vários fatores que podem vir a interferir nos resultados do diagnóstico.

O uso do IGRA é altamente recomendado para o uso do diagnóstico de TBL, por ele apresenta uma alta sensibilidade e uma excelente especificidade, além de possuir uma metodologia considerada de baixo custo e não exigir treinamento específico do profissional que irá executá-lo. Mas com esse ótimo desempenho no diagnóstico ele não pode ser considerado como padrão ouro devido apresentar alguns fatores que pode levar a interferência, como pacientes imunossuprimidos, pacientes infectados por outro tipo de Micobactéria e crianças muito novas. O PPD tem um custo baixo em sua produção e aplicação, porém ele apresenta uma série de fatores que pode levar a interferência tendo um resultado falso-positivo e um resultado falso- negativo. No SUS é altamente empregue o uso do PPD para esse tipo de diagnóstico, devido a uma série de fatores, sendo os principais o custo e a logística, porém o uso do IGRA é altamente recomendado em zonas endêmicas da patologia. Em grupos de

pacientes imunossuprimidos, pacientes que iram realizar transplantes é altamente recomendado o uso das duas metodologias.

É necessário que se realizem mais pesquisas a respeito do IGRA, para caso haja mais sensibilidade e especificidade no teste e melhorando ainda mais os pontos fracos que esse procedimento apresenta.

2. Referências Bibliográficas

Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, Seedat F, Gurung T. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. Health Technol. Acesso em: 23 de outubro de 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações/Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis/Secretaria de Vigilância em Saúde. Instrução Normativa Referente ao Calendário Nacional de Vacinação. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Acesso em 18 de novembro de 2023.

Bunde, Tiffany Thurow. Mycobacterium bovis BCG como imunobiológico: aplicações e interações imunológicas bacilo-hospedeiro. 2021. 70 f. TCC (Graduação) - Curso de Biotecnologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2021. Acesso em 19 de novembro de 2023.

Bussato, C. Reis, A. Valim, A. Nunes, L. Carneiro, M. Possuelo, L., 2015 Tuberculose ativa versus Tuberculose Latente: uma revisão de literatura. Acesso em 25 de outubro de 2023.

CÂMARA, Brunno. 2020. Pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR). Disponível em: <https://www.biomedicinapadiao.com.br/2010/10/pesquisa-de-bacilos-alcool-acido.html?m=1> Acesso em 25 de setembro de 2023.

Conitec, Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 781. 2022. Ampliação de uso do Teste de Liberação de Interferongama (IGRA) para detecção de infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas ou receptores de transplantes de órgãos sólidos. Acesso em 23 de outubro de 2023.

Conitec, Coordenação de Incorporação de Tecnologias. Relatório para sociedade: informações sobre recomendações de incorporação de

medicamentos e outras tecnologias no SUS. Teste de liberação Interferon Gamma (Interferon Gamma Release Assay – IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos. Acesso em 23 de outubro de 2023.

Cruz, Silvestre Prata da. Meningite Tuberculosa a propósito de um Caso Clínico. 2008. 58 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2008. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/778>. Acesso em 18 de novembro de 2023.

Cunha, A. Diagnóstico diferencial de tuberculose extrapulmonar, Brasília, 2020
Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/15046/1/TCC%20Alessandra%20Miranda%20Cunha%20FINAL.pdf> Acesso em 19 de dezembro de 2023.

Dr. Antônio Costa. 2020. Tuberculose. Disponível em
:
<https://www.saudebemestar.pt/pt/medicina/pneumologia/tuberculose/> Acesso em 4 de outubro de 2023.

Siqueira, Rubens; Oréfice Fernando 2019. Potencial do teste IGRA (Interferon Gama Release Assay) para o diagnóstico de tuberculose ocular. Revisão e análise comparativa com o teste tuberculínico cutâneo (PPD). Acesso em 21 de outubro de 2023.

Fundação Ataulpho de Paiva (Rio de Janeiro). Bula Profissional Vacina BCG, Disponível em: <https://www.fundacaoataulphodepaiva.com.br/bulas/> Acesso em 18 de novembro de 2023

Giselle Burlamaqui Klautau, 2014. Comparação do Teste Tuberculínico com o ensaio de Liberação de Interferon Gamma (IGRA) para detecção da infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis e da tuberculose doença em pacientes infectados pelo HIV/AIDS. Acesso em 21 de outubro de 2023.

Hesseling AC, Schaaf HS, Hanekom WA, Beyers N, Cotton MF, Gie RP, et al. Danish bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in human immunodeficiency virus- infected children. Clin Infect Dis. 2003; 37:1226-33). Acesso em 17 de novembro de 2023.

Kosminsk, E., Vasconcelos F. 2023 Tuberculose Pulmonar: Sintomas, diagnóstico e

tratamento. Disponível em: <https://www.eumedicoresidente.com.br/post/tuberculose-pulmonar> Acesso em 4 de outubro de 2023.

Ministério da Saúde, Saúde de A a Z, Tuberculose tratamento e prevenção, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/tuberculose/tratamento-e-prevencao#:~:text=O%20tratamento%20da%20tuberculose%20dura,%2C%20isoniazida%2C%20pirazinamida%20e%20etambutol>. Acesso em 17 de novembro de 2023.

Muñoz L, Gomila A, Casas S, Castellote J, Arnan M, Rafecas A, et al. Immunodiagnostic Tests' Predictive Values for Progression to Tuberculosis in Transplant Recipients: A Prospective Cohort Study. *Transplantation Direct*. 2015. Acesso em 23 de outubro de 2023.

Nardell, E. 2022 Tuberculose (TB). Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/doencasinfeciosas/micobacterias/tuberculose-tb> Acesso em 4 de outubro de 2023.

Nasiri MJ, Pormohammad A, Goudarzi H, Mardani M, Zamani S, Migliori GB, et al. Latent tuberculosis infection in transplant candidates: a systematic review and meta-analysis on TST and IGRA. *Infection*. 2019; 47:353–61. Acesso em 23 de outubro de 2023.

Organization, world health (ed.). *Global Tuberculosis Report 2022*. Genebra, na Suíça. 2022. E-book (68p.) (global report). color. Acesso em 18 de setembro de 2023.

Paraná Governo do Estado, Secretaria da Saúde. 2021. Tuberculose. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Tuberculose> Acesso em 4 de outubro de 2023.

Pereira, Susan; Dantas, Odimariles; Ximenes, Ricardo; Barreto, Mauricio. Vacina BCG contra tuberculose: efeito protetor e políticas de vacinação. *Rev Saúde Pública, S.I*, v. 41, n. 1, p. 59-66, mar. 2007. Acesso em 18 de novembro de 2023.

Pinho, L.; Oliveira, S.; Serino, J.; Febra, T.; Ramos, S.; Silva, C.; Dinis, M. J. Miliary tuberculosis in the XXI century - a case report. *NASCER E CRESCER - BIRTH AND GROWTH MEDICAL JOURNAL*, Porto, Portugal, v. 23, n. 3, p. 151–154, 2016. DOI:

10.25753/BirthGrowthMJ.v23.i3.8696. Acesso em 18 de novembro de 2023.

QuantiFERON®-TB GOLD Plus (QFT® Plus) [Internet]. Alemanha: QIAGEN GMBH;

2015.

Disponível

e

m:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351662450201591/?nomeTecnico=MtYCOBACTERIUM>. Acesso em 23 de outubro de 2023

Rajiv L., Megan M., Niaz B., In vitro immunomodulation of a whole blood IFN- γ release assay enhances T cell responses in subjects with latent tuberculosis infection, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23144722/> Acesso em 21 de dezembro de 2023

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), Ministério da Saúde, 25/10/2022 – Rename 2022). Acesso em 17 de novembro de 2023.

ROSEMBERG, José. Mecanismo imunitário da tuberculose síntese e atualização. Bol. Pneumol. Sanit., Rio de Janeiro, v. 9, n. 1, p. 35-59, jun. 2001. Acesso em 8 de

outubro de 2023.

Sagawa, Z.K., Goman, C., Frevol, A. et al. Safety and immunogenicity of a thermostable ID93 + GLA-SE tuberculosis vaccine candidate in healthy adults. Nat Commun 14, 1138 (2023). Acesso em 19 de novembro de 2023.

Siqueira, R., Oréfice, F. Potencial do teste IGRA (Interferon Gama Release Assay) para o diagnóstico de tuberculose ocular. Revisão e análise comparativa com o teste tuberculínico cutâneo (PPD). 2019. Acesso em 5 de outubro de 2023.

Teixeira, H; Abramo, C; Munko, M; 2017. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. Acesso em 8 de outubro de 2023.

UFRRJ, Casst.2021. Tuberculose. Disponível em:

<https://institucional.ufrrj.br/casst/files/2021/04/Tuberculose.pdf> Acesso em 4 de outubro de 2023.

UNICAMP – Departamento de Anatomia Patológica, 2021. Disponível em: : <http://anatpat.unicamp.br/laminfl13.html> Acesso em 4 de outubro de 2023

Van der Meeren O., Hatherill M., Nduba V., Wilkinson RJ. 2018. Fase 2b Ensaio controlado da vacina M72/AS01 para prevenir a tuberculose. *N Engl J Med.* 379(17):1621-1634. Acesso em 25 de outubro de 2023.

Zein-Eddine, R., Refrégier, G., Cervantes, J. The future of CRISPR in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Biomed Sci* 30, 34, 2023. Acesso em 30 de outubro de 2023.

Zhou G, Luo Q, Luo S, Teng Z. Interferon- γ release assays or tuberculin skin test for detection and management of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20:1457–69. Acesso em 23 de outubro de 2023.