

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO JOSÉ
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

CAROLINE CORRÊA DE SOUZA
LUÃ CARDOSO DE OLIVEIRA

**ASPECTOS FUNDAMENTAIS DA TUBERCULOSE EM AGENTES DE
SAÚDE**

Rio de Janeiro

2019

ASPECTOS FUNDAMENTAIS DA TUBERCULOSE EM AGENTES DE SAÚDE

FUNDAMENTAL ASPECTS OF TUBERCULOSIS ON HEALTH AGENTS

CAROLINE CORRÊA DE SOUZA

LUÃ CARDOSO DE OLIVEIRA

RESUMO

O trabalho desenvolvido configura-se de um estudo aprofundado, realizado por meio de uma pesquisa bibliográfica baseada em artigos científicos com assuntos correspondentes a finalidade da pesquisa, realizou-se buscas de literatura nas bases de dados, Google acadêmico dos anos de 2006 á 2015, diversos artigos relacionados ao assunto a ser explorado, um livro didático, do ano de 2008 de Luiz. R. Trablusi e Flávio Alterthum, bulas de teste e dados de um laboratório. O objetivo deste trabalho é fomentar a respeito do assunto tuberculose dentre os profissionais de saúde, realizando uma pesquisa em agentes de saúde desses hospitais os quais foi passado um questionário para obter-se um percentual de conhecimento á respeito da doença entre os entrevistados. Com isso além de sintomas e tratamento entramos na parte de diagnóstico da tuberculose, onde foi realizadas comparações de metodologias laboratoriais mais utilizadas depois da baciloscopia do escarro, como por exemplo, o PPD (teste tuberculínico), que consiste em injetar um antígeno intradermicamente no indivíduo para detectar a sensibilidade daquele paciente ao antígeno, ou seja, testa a sua capacidade de resposta imune celular a partir dos linfócitos de memória observando na pele uma endureção (granuloma). E do ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA), que consiste na estimulação de células T efectoras no sangue total com antígenos específicos ou mitógeno, e a subsequente quantificação simples do interferon-gama (IFN γ) resultante no plasma. Utilizando sangue total, o interferon mede as respostas imunes mediadas por células (CMI) a antígenos peptídicos que estimulam as proteínas micobacterianas. Detectando a maior especificidade e sensibilidade do ensaio interferon (IGRA). A doença a ser diagnosticada por esses ensaios é a tuberculose que como sabemos é uma doença infectocontagiosa causada por uma bactéria Mycobacterium tuberculosis ou Bacilo de Koch (BK), que afeta principalmente os pulmões, mas, também podem ocorrer em outros órgãos do corpo, como ossos, rins e meninges (membranas que envolvem o cérebro).

Palavras-chave: Tuberculose, Interferon gama, PPD e Agentes de saúde.

ABSTRACT

The work developed is an in-depth study, carried out through a bibliographic search based on scientific articles with subjects corresponding to the purpose of the search, we conducted literature searches in the databases, Google academic from 2006 to 2015, several articles related to the subject to be explored, a textbook from the year 2008 by Luiz. R. Trabulsi and Flávio Alterthum, test leaflets and data from a laboratory. The objective of this study is to promote the issue of tuberculosis among health professionals, conducting a survey of health agents in these hospitals who were given a questionnaire to obtain a percentage of knowledge about the disease among respondents. Therefore, besides symptoms and treatment, we entered the diagnosis part of tuberculosis, where comparisons of the most commonly used laboratory methodologies were performed, such as the PPD (tuberculin test), which consists of injecting an antigen intradermally to detect the sensitivity of the tuberculosis. patient to the antigen, ie, tests its cellular immune response capacity from memory lymphocytes by observing a skin induration (granuloma). And the interferon-gamma release assay (IGRA), which consists of the stimulation of effector T cells in whole blood with specific antigens or mitogen, and the subsequent simple quantitation of interferon-gamma (IFN γ) in plasma. Using whole blood, interferon measures cell-mediated immune responses (IMC) to peptide antigens that stimulate mycobacterial proteins. Detecting the highest specificity and sensitivity of the interferon assay (IGRA). The disease to be diagnosed by these tests is tuberculosis which as we know is an infectious disease caused by a bacterium Mycobacterium tuberculosis or Koch's Bacillus (BK), which mainly affects the lungs, but can also occur in other organs of the body, such as bones, kidneys and meninges (membranes that surround the brain).

Keywords: Tuberculosis, Interferon gamma, PPD and Health Agents

INTRODUÇÃO:

Histórico da doença

A tuberculose (TB) humana foi a principal causadora de óbitos no final do século XIX e início do século XX e continua sendo a principal infecção causadora de óbitos em adultos no mundo por um único agente infeccioso (Ducati, Basso e Santos 2008). A tuberculose pulmonar é conhecida desde os tempos de Hipócrates como tísicos. Escrófula, uma forma da doença manifestada nos gânglios linfáticos do pescoço, foi muito bem descrita nos tempos medievais europeus. Um dos mais significativos e completos estudos sobre a tuberculose foi realizado pelo alemão Robert Koch (1843-1910). Em 1882 apresentou em Berlim o isolamento e o cultivo, a partir de tubérculos macerados, da *Mycobacterium tuberculosis*, identificado como agente etiológico da tuberculose e que passou, então, a ser conhecido como bacilo de Koch (Ducati, Basso e Santos, 2008). Em meados da Segunda Guerra Mundial houve avanços em pesquisas sobre infecções por tuberculose, com introdução de antibióticos como estreptomicina e quimioterápicos como isoniazida e ácido para amino salicílico, revolucionaram o tratamento contra a doença ativa, reduzindo consideravelmente a mortalidade (Ducati, Basso e Santos, 2008). Tempos depois surgiram outras drogas como etambutol e rifampicina, entre outras. No Brasil acredita-se que esta doença tenha sido introduzida com a vinda dos portugueses e missionários jesuítas. A história do tratamento da tuberculose no Brasil se resume a seguinte sequência de eventos: Em 1927, Arlindo de Assis aplicava pela primeira vez a BCG oral em recém-nascidos; (Ducati, Basso e Santos, 2008) a partir da década de 1940 a mortalidade para tuberculose foi consideravelmente reduzida, devido à introdução de antibióticos; em 1973 implantava-se a vacinação com a BCG intradérmica.

Complexo *Mycobacterium tuberculosis*

O complexo *Mycobacterium tuberculosis* é composto pelas espécies *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* (mais comum na África subsaariana), *Mycobacterium microti* (causa TB em ratazanas) e *Mycobacterium canettii* (raro, mas pode provocar doença em humanos). Desses, a *Mycobacterium tuberculosis* é a

principal causadora da tuberculose em humanos (Revista Liberato, Novo Hamburgo, v. 15, n. 24, p. 105-212, jul./dez. 2014.). As micobactérias pertencentes ao complexo *M. tuberculosis* foram primeiramente descritas por Robert Koch, em 1882, o que as levou a serem também chamadas de bacilos de Koch (BK). Os BKs desse complexo são bacilos retos ou ligeiramente curvos, imóveis, não esporulados, com 1 a 10 µm de comprimento e 0,2 a 0,6 µm de espessura. Sua parede celular é composta por lipídios, formando uma barreira hidrofóbica resistente à descoloração por álcool-acido, sendo, por isso, também denominados bacilos álcool-acido resistentes (Revista Liberato, Novo Hamburgo, v. 15, n. 24, p. 105-212, jul./dez. 2014). Essa parede celular tem papel importante na virulência da *M.tuberculosis*, por ser impermeável a alguns medicamentos. As bactérias desse complexo são classificadas como não pigmentadas de crescimento lento, podendo ser encontrados em esfregaços como agrupamentos em forma de ramos alongados e tortuosos, denominados cordas ou fator corda. O *M.tuberculosis* é intracelular, com a capacidade de se multiplicar no interior de macrófagos e tem requerimento de oxigênio (Revista Liberato, Novo Hamburgo, v. 15, n. 24, p. 105-212, jul./dez. 2014). Dentro dos macrófagos, levam entre 25 a 32 horas para multiplicar-se. Sua virulência pode estar associada à composição de seu genoma que possui em torno de 4.000 genes, dos quais cerca de 170 codificam diferentes tipos de proteínas relacionadas a variação antigênica e 200 codificam enzimas envolvidas no metabolismo de ácidos graxos, capacitando a *M.tuberculosis* a crescer em tecidos, cuja principal fonte de carbono seja os ácidos graxos.

Transmissão e sintomas

A tuberculose é transmitida principalmente por via aérea, de uma pessoa a outra.

A infecção ocorre, primeiramente, pela inalação de gotículas que contenham os bacilos expelidos pela tosse, fala ou espirro de uma pessoa com a doença ativa nas vias respiratórias (Revista Liberato, Novo Hamburgo, v. 15, n. 24, p. 105-212, jul./dez. 2014). Quando as bactérias causadoras da TB entram em contato com o hospedeiro, três situações podem ocorrer: (1) a resposta imune do hospedeiro elimina completamente o agente; (2) o sistema imune não consegue controlar a replicação dos bacilos, causando a tuberculose primária; ou (3) o sistema imune consegue conter as bactérias em granuloma, de forma latente, podendo provocar a tuberculose pós-primária ao escapar do sistema imune. A infecção começa, quando os bacilos atingem os alvéolos pela via aérea. Os bacilos são rapidamente fagocitados por macrófagos alveolares que frequentemente podem matar a bactéria, devido à resposta imune inata do hospedeiro (Revista Liberato, Novo Hamburgo, v. 15, n. 24, p. 105-212, jul./dez. 2014). Se conseguirem

passar por essa primeira linha de defesa, as micobactérias começam a se multiplicar dentro dos macrófagos e se difundem para as células vizinhas, como células endoteliais e epiteliais. Podem também migrar para outros órgãos, através do sistema linfático e circulatório. Assim, atingem uma alta carga bacteriana em poucas semanas. Os sintomas da tuberculose ativa são tosse, às vezes, com muco ou sangue, dor torácica, fraqueza ou cansaço, perda de peso, febre e sudorese noturna. A tosse sanguinolenta esta associada a estágios finais ou tardios da TB. Na forma latente, não há manifestação de sintomas.

Diagnosticando a tuberculose

O diagnostico definitivo da tuberculose se dá pela identificação dos bacilos de uma amostra biológica através da cultura da bactéria causadora da doença. As amostras geralmente encaminhadas para a pesquisa são escarro, lavado brônquico, lavado broncoalveolar (Revista Liberato, Novo Hamburgo, v. 15, n. 24, p. 105-212, jul./dez. 2014). Os testes imunológicos disponíveis são o teste tuberculínico e ensaios de liberação de interferon-gama (IGRAs, do inglês *Interferongamma release assay*). O teste tuberculínico consiste em inocular via intradérmica a tuberculina e acompanhar o surgimento na pele de uma reação tardia de hipersensibilidade, apos 48 e 72 horas. A tuberculina é composta por uma mistura de proteínas (derivado proteico purificado), obtidas do sobrenadante estéril de culturas liquidas de *Mycobacterium tuberculosis* (Revista Liberato, Novo Hamburgo, v. 15, n. 24, p. 105-212, jul./dez. 2014). . Esse teste possui baixa especificidade, pois populações que foram vacinadas contra o Bacillus Calmette-Guerin (BCG) de *Mycobacterium bovis* ou que tiveram contato com alguma micobactérias não causadora de tuberculose também provocam a reação na pele. O IGRA consiste na resposta do hospedeiro a duas proteínas, ESAT-6 e CFP-10. Elas são fortes indutoras da secreção de interferon- gama (IFN- γ) pelo paciente e são produzidas apenas pelas bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis* e por todas as cepas patogênicas de *M. bovis*, estando ausentes no BCG e na maioria das micobactérias não tuberculosas (Revista Liberato, Novo Hamburgo, v. 15, n. 24, p. 105-212, jul./dez. 2014). Nesse teste, é colhido o sangue total do paciente, que é exposto aos antígenos ESAT-6 e CFP-10 que, produzidos em laboratório, estimulam os linfócitos T a secretarem IFN- γ . Se o paciente já teve contato com a micobactérias, causadora de TB, os linfócitos T de memória irão secretar grande quantidade de IFN- γ . No IGRA, pode ser detectada a secreção de IFN- γ , pelo método de ELISA, ou a quantidade de linfócitos T secretores de IFN- γ , pela técnica ELISA. (ensaio imunoenzimático). Estudos de imagem do tórax, imagens torácicas visualizadas por radiografia convencional, ultrassonografia,

tomografia computadorizada, imagem de ressonância magnética e tomografia computadorizada com alterações podem levar a suspeita de TB.

Tratamento

O tratamento da tuberculose consiste na combinação de diversos medicamentos anti-TB. Como a rifampicina, isoniazida, etambutol, estreptomicina, etionamida e pirazinamida, são organizadas em esquemas de tratamento, que variam de acordo com a idade do paciente, se for caso novo, retratamento, retorno ao tratamento, após abandono, entre outros fatores. Para todos os casos, deve ser realizada a cultura e o teste de sensibilidade a antimicrobianos. (Revista Liberato, Novo Hamburgo, v. 15, n. 24, p. 105-212, jul./dez. 2014). Existe um esquema básico para tratamento da tuberculose que é composto por uma dose fixa combinada de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, nos dois primeiros meses, e por rifampicina e isoniazida, nos últimos quatro meses. (Revista Liberato, Novo Hamburgo, v. 15, n. 24, p. 105-212, jul./dez. 2014) A partir de 2009, foi proposta pelo Ministério da Saúde uma alteração no esquema de tratamento com alteração das dosagens de pirazinamida e isoniazida, introdução do etambutol, nos dois primeiros meses de tratamento, e o desenvolvimento de um comprimido, contendo mais de uma das drogas anti-TB. Essa mudança no tratamento se justifica pela resistência a isoniazida e a rifampicina percebidas em muitos casos.

Profissionais de saúde e a tuberculose

Os profissionais de saúde tem maior risco de infecção por M.tuberculosis, devido a maior exposição ao agente dentro dos hospitais. A prevenção dentro do local hospitalar consiste no controle da infecção na unidade de saúde. O Profissional com suspeita de TB deve ser encaminhado para realizar exames laboratoriais e de tórax, até que saia o diagnóstico o profissional deve permanecer afastado das suas funções. Os agentes de saúde diagnosticados com TB devem seguir ao tratamento e serem submetidos a novos testes em intervalos regulares de 30 dias (secretária de vigilância em saúde/MS, 2011).

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar os conhecimentos básicos sobre tuberculose em agentes de saúde

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elaborar um questionário sobre conhecimentos básicos em tuberculose
- Realizar uma pesquisa dentre profissionais da área da saúde (de rede pública e privada), acerca do seu conhecimento sobre tuberculose.
- Analisar o conhecimento dos profissionais de saúde e correlacionar com variáveis básicas.

JUSTIFICATIVA

A tuberculose, transmitida pelo *Mycobacterium tuberculosis*, o bacilo de Koch, é provavelmente a doença infectocontagiosa que mais leva a óbito no Brasil. Estima-se, ainda, que mais ou menos 30% da população mundial estejam infectados, embora nem todos venham a desenvolver a doença. (Varella, 1990). Na verdade, as pessoas se comportam como reservatórios do bacilo, ou seja, convivem com ele porque não conseguem eliminá-lo ou destruí-lo e, uma vez reativado o foco, passarão a ser infectantes.

A prova tuberculínica com PPD, realizada pela técnica de Mantoux, introduzida em 1907, consiste na injeção intradérmica de cinco unidades de tuberculina de derivado proteico purificado (Ducati, Basso e Santos 2008). Se houver imunidade celular a esses antígenos tuberculínicos, uma reação de hipersensibilidade de tipo retardado ocorrerá dentro de 48 às 72h. A reação causará endurecimento da pele no local da injeção, cujo diâmetro transversal deve ser medido (0 a 4 mm = não reator; 5 ou mais milímetros = reator).

A imunidade medida pela prova tuberculínica também pode refletir a exposição a outras micobactérias ambientais, (Ducati, Basso e Santos, 2008) à vacinação pela BCG (bacilo Calmette-Guérin- *Mycobacterium bovis*) ou a uma infecção prévia por TB. Este tipo de reatividade pode levar a resultados falso-positivos.

Interferon é uma citocina que estimula as células T efectoras no sangue total com antígenos específicos ou mitógeno, é um teste in vitro que avalia a resposta imune celular por meio da dosagem de interferon- γ (IFN- γ) liberado pelas células T a partir da estimulação por antígenos específicos para *Mycobacterium tuberculosis*. Utilizando sangue total, o interferon mede as respostas imunes mediadas por células a antígenos peptídicos que estimulam as proteínas micobacterianas (J Bras Pneumol. 2007; 33(3): 323-334). O teste Interferon-Tb Gold (IFNy) utiliza tubos de coleta de sangue especializados, que contêm antígenos que representam certas proteínas ou controles de *Mycobacterium tuberculosis*, para coletar sangue total por venopunção. A incubação do sangue ocorre nos tubos por 16 a 24 horas, após o plasma separado é testado quanto à presença de IFN γ produzido em resposta aos antígenos(Quantiferon,2017). O teste de interferon-gama (Interferon Gama Release Assay - IGRA). Surgiu como uma alternativa ao PPD para a detecção da tuberculose latente. As células do hospedeiro com infecção *Mycobacterium tuberculosis* ao entrar em contato com os peptídeos ESAT-6, CFP-10 e TB7 (tubo TB Antígeno), são estimuladas, com consequente

produção de interferon- γ (IFN- γ). A detecção por ensaio imuno enzimático (ELISA) do IFN- γ é utilizada para identificar respostas imunes celulares in vitro associadas à infecção por *M. tuberculosis*: um indivíduo é considerado portador de infecção por *M. tuberculosis* quando a concentração de IFN- γ , mensurada em UI/mL, é superior ao parâmetro do teste (Quantiferon, 2017). A sensibilidade e especificidade são estimadas usando padrões de referência. A sensibilidade é estimada entre casos de TB confirmados pela cultura enquanto que a especificidade é estimada entre indivíduos sem exposição conhecida a tuberculose em cenários de baixa incidência. Trabalhos concluíram que a especificidade diagnóstica dos IGRAs para tuberculose latente é superior a 95%, enquanto a especificidade não é afetada pela vacinação por BCG. Já o teste tuberculínico possui especificidade de 97% em populações não vacinadas pela BCG, (Quantiferon, 2017) enquanto em populações onde a BCG é administrada a especificidade é muito mais baixa (em torno de 60%) e variável, dependendo da idade da vacinação e do número de doses administradas de BCG (Quantiferon, 2017).

Esse trabalho tem relevância acadêmica por se tratar de um assunto mundialmente conhecido, que é a tuberculose, uma doença que se acreditava estar erradicada, porém é frequente casos atuais. Além disso, será constatado o conhecimento de profissionais de saúde referente ao assunto em questão, além de difundir sobre as metodologias de diagnóstico.

METODOLOGIA

O trabalho elaborado seguiu-se de um estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica, desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído de artigos científicos e livros, com intuito de divulgar mais sobre a doença em questão, como é transmitida, dando enfoque nos seus tipos de diagnóstico, tratamento e foi realizada uma pesquisa com profissionais de saúde com intuito de verificar os conhecimentos destes profissionais em assunto tão importante como este.

1ª Etapa- Fontes

Foram utilizadas diversas fontes para elaborar toda estrutura do trabalho e apresentar respostas para a comparação das metodologias.

- A) Livro: Microbiologia 5º edição de Luiz Rachid Trabulsi e Flávio Alterthum, publicados no ano de 2008.
- B) Artigos científicos sobre a temática do trabalho foram pesquisados na base do Google Acadêmico, sites relacionados ao assunto em questão, dados de laboratórios, dados brutos de pesquisas relacionadas ao assunto em questão, publicado nos anos de 2006 a 2015. Foram utilizados 3 artigos nacionais e 1 internacional, disponíveis online em textos completos, os seguintes descritores foram aplicados: Comparação do teste tuberculínico e do ensaio de liberação de interferon-gama para diagnóstico de tuberculose latente em agentes comunitários de saúde do Sul do Brasil, Rio Grande do Sul, 2012; Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso,2006; Tuberculose: aspectos imunológicos na infecção e na doença,2010 e Tuberculose latente em profissionais de saúde: concordância entre 2 testes diagnósticos,2016. **PALAVRAS-CHAVE – Teste interferon gama, diagnóstico da tuberculose, teste tuberculínico e agentes de saúde.**
- C) Critérios de inclusão dos artigos – Foram incluídos no trabalho todos os artigos que continham informações da tuberculose em si, como diagnóstico, tratamento, sintomas. Além de artigos que tratavam de agentes de saúde com correlação com a TB.

2º Etapa- Exploração de Dados

- A) Leitura exploratória de todo material selecionado.
- B) Registro das informações extraídas das fontes (autores, ano, métodos, introdução, resultados e conclusões).

3º Etapa- Interpretação dos resultados

A) Foi elaborado um questionário sobre a tuberculose e entregue a um grupo de profissionais de saúde de uma rede pública e a um grupo de profissionais de saúde de uma rede particular localizados no Rio de Janeiro, foram convidados a participar os profissionais de saúde maiores de 18 anos e de ambos os sexos, foi elaborado um questionário onde havia perguntas sobre TB, os entrevistados responderam as perguntas de forma individual de características pessoais, como:

- Sexo (feminino; masculino e outros);
- Idade;
- Escolaridade (Ensino fundamental, técnico, superior, mestrado e doutorado);
- Cargo na unidade de saúde (Técnico de análises clínicas, analista de laboratório, técnico de enfermagem, enfermeiro);
- Tempo de serviço na função (< 3 anos; > 8 anos);
- Vacinados pela BCG (sim; não);
- Uso de equipamento de proteção individual (sim; não).

Após o preenchimento dos dados pessoais os entrevistados foram submetidos a seis perguntas referentes á tuberculose, onde obtivemos o grau de instrução desses profissionais relacionado à TB. Foi perguntado aos agentes de saúde que tipo de agente etiológico ocasiona a TB, que agente é este, como é a transmissão, quais os sintomas e tipos de diagnósticos, além de nos informar se o hospital da algum tipo de suporte aos profissionais, que suporte é este e qual o tipo de tratamento especial um paciente com suspeita de TB tem na unidade de saúde.

Resultados

Foram entrevistados 10 profissionais de uma unidade de saúde da rede privada, onde 9 indivíduos eram do sexo feminino e 1 do sexo masculino. A média de idade dos indivíduos foi de mais ou menos 30 anos, sendo a idade mínima de 24 anos e a máxima de 44 anos.

A média de tempo de trabalho como agentes de saúde varia de 6 meses á 23 anos. Dos 10 entrevistados todos fazem uso de equipamento de proteção individual, assim como todos foram vacinados com a BCG. Dos 10 entrevistados no total 9 souberam responder corretamente o tipo de agente etiológico da tuberculose e desses 9 somente 6 souberam o nome desse agente. 8 souberam responder por que via ocorre a transmissão. Todos souberam ao menos um sintoma de TB, assim como a maioria sabia um tipo de diagnóstico e tratamento.

Tabela 1- Dados sociodemográficos dos agentes de saúde.

IDADE:	
20 á 30 anos	5
31 á 40 anos	2
41 á 50 anos	3
Escolaridade:	
Ensino fundamental	0
Ensino médio/técnico	2
Ensino superior	8
Tempo de serviço:	
< 3 anos	2
>3 anos	8
Vacina BCG:	
Sim	10
Não	0

Referencias bibliográficas:

(reports a saúde pública. 2016; **34**(1):3–10)

45. Cardoso FL, Antas PR, Milagres AS, Geluk A, Franken KL, Oliveira EB, et al. T-cell responses to the Mycobacterium tuberculosis-specific antigen ESAT-6 in Brazilian tuberculosis patients. *Infect Immun.* 2002;70(12):6707-14.

48. Mazurek GH. Guidelines for using the QuantiFERON®-TB test for diagnosing latent Mycobacterium tuberculosis infection.

Berry, MP et al. (2010) *Nature* **466 (7309)** , 973.

drauziovarella.uol.com.br/doencas-e-sintomas/tuberculose/

Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, 23(4): 675-681, out-dez 2014

Fonte: ENSP, por Annalu Pinto da Silva, jornalista do Teias - Escola Manguinhos

<https://www.quantiferon.com/products/quantiferon-tb-gold/>

Insero do Pacote QFT, março de 2013, US05990301L.

J Bras Pneumol. 2007; 33(3): 323-334

Madhukar Pai et al. Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clinical Microbiology Review*, January 2014 Volume 27

Number 1 p. 3–20 2. Chang B, Park HY, Jeon K, Ahn JK, Cha HS, Koh EM, Kang ES, KohWJ. 2011. Interferon-gamma release assay in the diagnosis of latent tuberculosis infection in arthritis patients treated with tumor necrosis factor antagonists in Korea. *Clin. Rheumatol.* 30:1535–1541

Microbiologia: Rodrigo Gay Ducat, 2008; Luiz Augusto Basso, 2008; Diógenes Santiago Santos, 2008.

Munk ME, Arend SM, Brock I, Ottenhoff TH, Andersen P. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *J Infect Dis.* 2001;183(1):175-6.

Nikolova, M. et al. (2013) *Diagn. Microbiol. Infectar. Dis.* **75 (3)** , 277.

Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(12):761-76.

Quantiferon, 2017

Rev Med Minas Gerais 2011; 21(1): 42-48

Revista Liberato, Novo Hamburgo, v. 15, n. 24, p. 105-212, jul./dez. 2014

Silverman, MS, Reynolds, D., Kavsak, PA, Garay, J., Daly, A., Davis, I. (2007)
Clin. Biochem. **40 (12)** , 913.

Whitworth, HS, Scott, M., Connell, DW, Donges, B., Lalvani, A. (2013) *Methods* **61 (1)** , 52.