

TRATAR TUBERCULOSE LATENTE COM 5 OU 10 MILÍMETROS DE PROVA TUBERCULÍNICA?

TO TREAT LATENT TUBERCULOSIS WITH 5 OR 10 MM TST CUTOFFS?

Thaís Furtado Ferreira¹, Arlene de Jesus Mendes Caldas²

Resumo

Introdução: Estima-se que um terço da população mundial está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), na sua maioria em sua forma latente, representando um importante reservatório de reativação da doença. **Objetivo:** Investigar a presença de tuberculose latente (TBL) pela prova tuberculínica (PT) nos pontos de corte de 5 e 10 mm. **Métodos:** Realizou-se um estudo transversal analítico com 60 contatos de pacientes com TB. Como padrão-ouro para o diagnóstico da TBL foi utilizado o teste Quantiferon-TB Gold In Tube® e seus resultados comparados com a PT. **Resultados:** No ponto de corte de 5 mm, a concordância entre os testes foi boa, 76,67% (k=0,5270) enquanto que no ponto de corte de 10 mm, a concordância entre os testes foi fraca, 70% (k=0,3836). A frequência de TBL pelo Quantiferon-TB Gold In Tube® (padrão-ouro) foi de 46,6%. Já a frequência de TBL pela PT nos pontos de corte de 5 e 10 mm foi de 40% e 30% respectivamente. **Conclusão:** Defende-se a utilização do ponto de corte recomendado pelo MS em detrimento aos elevados pontos de cortes utilizados na prática clínica pelos profissionais de saúde.

Palavras-chave: Tuberculose. Diagnóstico. Busca de comunicante. Interferon gama

Abstract

Introduction: It is estimated that a third of the world population is infected with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), mostly in its latent form, representing an important reservoir of disease reactivation. **Objective:** To investigate the presence of latent tuberculosis (LTB) by the tuberculin skin test (TST) in the cutoff points of 5 and 10 mm. **Methods:** It was conducted an analytical cross-sectional study with 60 contacts of patients with TB. As the gold standard for the diagnosis of LTB, it was used the Quantiferon-TB Gold In Tube® test and its results compared with the TST. **Results:** In the 5 mm cutoff point, the correlation between the tests was good, 76.67 % (k = 0.5270), while in the 10 mm cutoff point, the correlation between the tests was low, 70 % (k = 0.3836). The frequency of LTB by the Quantiferon-TB Gold In Tube® (gold standard) was 46.6 %. Yet the frequency of LTB by the TST in cutoffs of 5 and 10 mm was 40% and 30%, respectively. **Conclusion:** It is supported the use of the cutoff point recommended by the MS (Brazilian Ministry of Health) over the high cutoff points used in clinical practice by health professionals.

Keywords: Tuberculosis. Diagnosis. Contact tracing. Interferon-gamma.

Introdução

Estima-se que um terço da população mundial está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), na sua maioria em sua forma latente, representando um importante reservatório de reativação da doença¹¹. Este contingente é suficiente para continuar gerando novos casos por muitas décadas, mesmo que a cadeia de transmissão seja interrompida²⁵.

A tuberculose latente (TBL) pode ser definida como um período assintomático, sem evidência clínica ou radiológica de doença ativa, não transmissível, mas com presença de MTB viáveis nos tecidos após uma exposição a este patógeno, de forma que a infecção se estabelece. No entanto, gera-se uma resposta imune que controla o mesmo^{2,7,8,20}.

Na maioria das situações em que o hospedeiro entra em contato com o MTB a resposta imunitária do organismo é suficiente para evitar a doença, podendo ocorrer destruição total das bactérias ou estabelecimento de um estado de latência. Neste caso, os indivíduos mantêm-se infectados, apresentam prova tuberculínica (PT) positiva, mas são assintomáticos. Microbiologicamente os exames para pesquisa de micobacté-

rias são negativos e o raio-X de tórax não apresenta alterações. Ocasionalmente, a resposta imunitária não é eficaz, resultando em tuberculose (TB) ativa, decorrente de uma primo-infecção ou da reativação de um estado de latência¹².

Contatos de pacientes com TB pulmonar apresentam um risco maior de infecção, principalmente, quando o diagnóstico da doença é tardio^{14,21}. Cerca de 30% dos contatos de pacientes com TB pulmonar se infectam e destes, 5% desenvolvem TB ativa em dois anos, e outros 5% desenvolvem após dois anos de infecção pelo bacilo⁵.

No Brasil, o diagnóstico da TBL é feito por meio da presença de uma PT positiva associada à exclusão de TB doença¹⁰. Sabe-se que a PT apresenta algumas limitações, entre elas podemos citar os resultados falsos positivos visto que o Derivado Proteico Purificado (PPD) não é específico ao MTB, sendo os principais componentes destas proteínas iguais aos de micobactérias ambientais. A vacinação prévia por BCG também pode gerar resultados falsos positivos o que tende a reduzir a especificidade do teste. Resultados falsos negativos também podem ser observados, principalmente nos casos de má execução da técnica; déficit

¹ Enfermeira. Prefeitura Municipal de São Luís - MA.

² Enfermeira. Docente do Departamento de Enfermagem - UFMA.
Contato: Thaís Furtado Ferreira. E-mail: tatafurtadof@hotmail.com

imunitário devido idade avançada, uso de imunossuppressores e infecção pelo HIV; desnutrição; presença de doença viral ou vacinação com vírus vivo há menos de um mês^{4,15}.

Devido às limitações da PT foram desenvolvidos testes, que avaliam a produção de INF- γ em resposta à estimulação por antígenos específicos do MTB (ESAT-6, CFP-10 e TB7.7). Entre eles podemos citar o Quantiferon-TB Gold In Tube[®], que têm se mostrado superior a PT no diagnóstico da TBL e requer apenas uma visita do indivíduo para realização do exame. Estudos demonstram que o Quantiferon-TB Gold In Tube[®] tem sensibilidade em torno de 80% e especificidade superior a 95% no diagnóstico da TBL. Contudo, o seu custo é relativamente elevado e há necessidade de infraestrutura e equipamento laboratorial adequado, o que limitam a sua utilização na rede de saúde como rotina^{1,9,18,19}.

Sabe-se que o controle dos contatos é estratégia fundamental para diagnóstico precoce de casos de TB e diminuição da disseminação da doença, sendo uma prática amplamente recomendada pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCTB)⁴.

Atualmente, o Ministério da Saúde (MS) recomenda que o tratamento da TBL em contatos seja instituído quando a PT for igual ou maior a 5 mm⁴. O que se observa na prática clínica é que os profissionais de saúde têm adotado pontos de corte superiores ao recomendado, pois consideram precoce tratar a TBL com uma PT menor que 10 mm. Os argumentos utilizados para justificar esta prática é o fato de a população brasileira ser amplamente vacinada por BCG, as reações adversas e o risco de seleção de cepas resistentes de MBT pelo uso da isoniazida.

Diante do exposto, resolveu-se realizar o presente estudo com o objetivo de investigar a presença de tuberculose latente (TBL) pela prova tuberculínica (PT) nos pontos de corte de 5 e 10 mm em contatos de pacientes com TB pulmonar utilizando como padrão-ouro um teste com melhor sensibilidade e especificidade que a PT.

Métodos

Realizou-se um estudo transversal analítico com 60 contatos de pacientes com TB pulmonar atendidos no Programa de Controle da Tuberculose de um hospital de referência em São Luís, Maranhão, durante o período de outubro de 2012 a maio de 2013.

A amostra foi probabilística, do tipo conveniência. A seleção dos contatos deu-se por meio de sorteio simples nas situações em que o caso índice tinha mais de 3 contatos com critérios para serem incluídos no estudo, evitando-se assim, viés de amostragem, totalizando 60 contatos de 48 casos índices.

Foram incluídos no estudo os contatos de pacientes com TB pulmonar bacilíferos que coabitavam por mais de 6 horas diárias com o caso índice, assintomáticos, radiografia de tórax normal, idade entre 18-65 anos e sem história de TB ou tratamento com isoniazida. Não foram incluídos no estudo gestantes, lactantes, vacinados por BCG há menos de 2 anos ou imunodeprimidos.

A coleta de dados foi realizada por equipe previamente treinada composta por uma enfermeira e duas bolsistas de iniciação científica. Foram realizados nos contatos radiografia de tórax, PT, testagem para o HIV e coleta de 3ml de sangue periférico para realização de um teste de liberação de interferon- γ por linfócitos ativos estimulados por antígenos específicos do MTB para diagnóstico da TBL (Quantiferon-TB Gold In Tube[®]) e preenchimento de Ficha Protocolo contendo as seguintes variáveis: sexo, idade, tipo de parentesco com o caso índice, presença de cicatriz de BCG, natureza do contato com o caso índice, resultado em milímetros da PT e resultado do teste Quantiferon-TB Gold In Tube[®]. Para este estudo foi considerado portador de TBL aqueles contatos assintomáticos, com o teste Quantiferon-TB Gold In Tube[®] positivo e raio-X de tórax sem alterações.

Os dados foram inseridos e analisados no Programa STATA versão 11.0. Primeiramente, foi realizada uma análise descritiva de todas as variáveis estudadas. As variáveis numéricas foram representadas por meio de média e desvio padrão e as categóricas por meio de número absoluto e porcentagem.

A frequência de TBL pelo Quantiferon-TB Gold In Tube[®] foi calculada considerando-se o número de contatos com resultado positivo, dividido pelo número total dos contatos e multiplicado por cem.

Calculou-se ainda, a frequência de TBL utilizando-se o ponto de corte recomendado atualmente pelo MS (PT \geq 5 mm) e o adotado pelos profissionais de saúde (PT \geq 10 mm) para fins comparativos.

A concordância entre os resultados do Quantiferon-TB Gold In Tube[®] e da PT foi avaliada pelo coeficiente kappa. Valores de kappa abaixo de 0,40 indicaram fraca concordância, valores entre 0,41-0,60 indicaram boa concordância e valores acima indicaram forte concordância.

O presente estudo faz parte de um projeto maior intitulado "Avaliação dos programas de tuberculose nos municípios prioritários do Maranhão" aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (CEP/UFMA) sob o parecer consubstanciado nº 240/11, conforme determina a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Resultados

Dos 60 contatos estudados, a maioria era do sexo feminino (75,0%) com idade média de 37 anos (\pm 12,18); a presença de cicatriz vacinal de BCG foi encontrada em 86,7% dos contatos e a natureza do contato com o caso índice foi intradomiciliar em 88,3% dos casos (Tabela 1).

No ponto de corte de 5 mm, a concordância entre os testes foi boa, 76,6% ($k=0,5270$) enquanto que no ponto de corte de 10 mm, a concordância entre os testes foi fraca, 70,0% ($k=0,3836$). A frequência de TBL pelo Quantiferon-TB Gold In Tube[®] (padrão-ouro) foi de 46,6%. Já a frequência de TBL pela PT nos pontos de corte de 5 e 10 mm foi de 40,0% e 30,0% respectivamente (Tabela 2).

Tabela 1 - Características dos contatos de portadores de tuberculose pulmonar. São Luís - MA, 2013.

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	15	25
Feminino	45	75
Presença de cicatriz de BCG	52	86,7
Natureza do contato		
Intradomiciliar	53	88,3
Extradomiciliar	07	11,7
Idade dos contatos (anos)		
	média	±DP
	37	±12,1

Tabela 2 - Resultado do Quantiferon-TB Gold In Tube® e a prova tuberculínica nos pontos de corte de 5 e 10 milímetros. São Luís - MA, 2013.

Prova Tuberculínica (N=60)	Quantiferon-TB Gold In Tube®	
	Positivo (n=28)	Negativo (n=32)
Ponto de corte 5mm		
Positivo – n/N=24/60	19	05
Negativo – n/N=36/60	09	27
Ponto de corte 10mm		
Positivo – n/N=18/60	14	04
Negativo – n/N=42/60	14	28

No ponto de corte de 10 mm observa-se maior especificidade, entretanto no ponto de corte de 5 mm observa-se maior sensibilidade e valores preditivos positivo e negativo (Tabela 3).

Tabela 3 - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da prova tuberculínica para prever tuberculose latente em contatos de tuberculose pulmonar nos pontos de corte de 5 e 10 milímetros. São Luís - MA, 2013.

PT(mm)	Sensibilidade(%)	Especificidade(%)	VPP(%)	VPN(%)
≥ 5	67,9	84,4	79,1	75,0
≥ 10	50,0	87,5	77,7	66,6

Discussão

No presente estudo, observa-se uma divergência de 10% entre as frequências de TBL nos pontos de corte da PT de 5 e 10 mm, sendo mais próxima da frequência encontrada pelo padrão-ouro, o ponto de corte de 5 mm. Estes dados nos permitem inferir que na prática clínica, onde comumente utilizam-se pontos de corte da PT superiores ao recomendado pelo Ministério da Saúde (5mm), muitos casos de TBL não são tratados.

No estudo de Takenami *et al.*,²⁴ a positividade do Quantiferon-TB Gold In Tube® nos contatos foi de

70,3% enquanto que pela PT foi de 52,5%. Machado *et al.*,¹⁷ em estudo realizado em Salvador-BA em contatos domiciliares de pacientes com TB, encontrou uma concordância de 76% (k=0,53) entre a PT e o Quantiferon-TB Gold In Tube®, o que corrobora com o presente estudo.

É sabido que ao reduzir-se um ponto de corte há aumento da sensibilidade e diminuição da especificidade de um teste. Na TBL, objetiva-se rastrear precocemente os casos para instituir o tratamento, evitando-se novos casos de tuberculose ativa, principalmente em uma população composta por indivíduos com risco elevado para infectar-se pelo MTB devido ao elevado grau de exposição.

Sem dúvida, ao utilizar um ponto de corte mais sensível corre o risco de diagnosticar erroneamente um indivíduo como portador de TBL. Entretanto, as reações adversas pelo uso da isoniazida durante o tratamento da TBL são raras, e nos contatos, como a população bacilar é pequena, não há risco de seleção de cepas resistentes durante o tratamento⁶.

Smieja *et al.*,²³ em uma revisão sistemática sobre o uso da isoniazida para prevenção da TBL em pessoas não-infectadas pelo vírus do HIV concluiu que a efetividade da droga na prevenção da TB é inquestionável. Estima-se que para cada 35 pacientes que fazem uso da isoniazida profilática 1 caso de TB ativa será prevenido nos próximos 5 anos.

O fato da população brasileira ser amplamente vacinada por BCG parece também ser motivo para a adoção de pontos de corte da PT superiores ao recomendado pelo Ministério da Saúde. No presente estudo, mais de 80% da amostra apresentou cicatriz vacinal de BCG e destes, todos haviam recebido a vacina ao nascer. Sabendo que o poder imunizante da BCG é de no máximo 15 anos, podemos inferir que, neste caso, a vacinação prévia não pode ser considerada como fator de interferência nos resultados da PT²².

Considera-se vacinação recente por BCG os indivíduos que foram vacinados há 2 anos ou menos. Neste caso, é comum encontramos resultados positivos na PT em indivíduos sem TBL, visto que o derivado proteico purificado utilizado é composto por um coquetel não definido de proteínas e fragmentos proteicos, alguns específicos do complexo MBT, mas a vasta maioria são homólogos ou são compartilhados com muitas outras bactérias, como por exemplo, micobactérias do meio ambiente e cepas da vacina BCG⁴.

Desta forma, defende-se a utilização do ponto de corte recomendado pelo Ministério da Saúde em detrimento aos elevados pontos de corte utilizados na prática pelos profissionais de saúde, principalmente em populações com risco elevado de infectarem-se pelo MTB, tais como contatos intradomiciliares, expostos durante muito tempo até a instituição do tratamento do caso índice e que dividem o dormitório e/ou possuem estreitos graus de parentesco com os mesmos.

Fontes de financiamento

Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA)

Referências

1. Aagaard C, Brock I, Olsen A, Ottenhoff TH, Weldingh K, Andersen P. 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(9): 812-819.
2. Barrios-Payán JA, Castañón-Arreola M, Flores-Valdez MA, Hernández-Pando R. Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente. *Salud Publica Mex*, 2010; 52(1): 70-78.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço/CNCT/NUTES. 3ª ed. Rio de Janeiro: Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde, Ministério da Saúde; 1992.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
5. Cailleaux-Cezar M, de A Melo D, de Salles CL, de Mello FC, Ruffino-Netto A, Golube JE *et al.* Tuberculosis incidence among contacts of active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009; 13(2):190-95.
6. Comstock GW, Baum C, Snider DE. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis*, 1979; 119(5): 827-830.
7. Conde MB, Melo FAF, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin PTR. III Diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J. bras pneumol*, 2009; 35(10): 1018-1048.
8. Dheda K, Schwander SK, Zhu B, Van Zyl-Smit RN, Zhang Y. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. *Respirology*, 2010; 5(3): 433-450.
9. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N *et al.* A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess*, 2007; 11(3): 1-196.
10. Duarte R, Villar M, Carvalho A. Tratamento da tuberculose de infecção latente. As recomendações atuais. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 2010; 16(5): 809-814.
11. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *JAMA*, 1999; 282(9): 677-686.
12. Ferreira CMP. Estudo da aplicabilidade de testes sorológicos no diagnóstico da tuberculose em Portugal: o caso particular da tuberculose latente. Dissertação de Mestrado. Universidade de Aveiro Departamento de Biologia. Portugal. 2008.
13. Gazetta CE, Ruffino-Netto A, Pinto Neto JM, Santos ML, Cury MR, Vendramini SH *et al.* O controle de comunicantes de tuberculose no programa de controle da tuberculose em um município de médio porte da Região Sudeste do Brasil, em 2002. *J Bras Pneumol*, 2006; 32(6): 559-565.
14. Golub JE, Bur S, Cronin WA, Gange S, Baruch N, Comstock GW, *et al.* Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006; 10(1): 24-30.
15. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clinical Infection Disease*, 1993; 17(7): 968-975.
16. Kipfer B, Reichmuth M, Büchler M, Meisels C, Bodmer, T. Tuberculosis in a Swiss army training camp: contact investigation using an Interferon gamma release assay. *SWISS Med Wkly*, 2008; 138(17-18): 267-272.
17. Machado A Jr, Emodi K, Takenami I, Finkmoore BC, Barbosa T, Carvalho J *et al.* Analysis of discordance between the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009; 13(4): 446-453.
18. Mazurek GH, Jereb J, LoBue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A *et al.* Guidelines for using the Quantiferon-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep*, 2005; 16[54(RR-15)]: 49-55.
19. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2004(4): 761-776.
20. Parrish NM, Dick JD, Bishai WR. Mechanisms of latency in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Microbiol*, 1998; 6(3): 107-112.
21. Rose CE, Zerbe GO, Lantz SO, Bailey WC *et al.* Establishing priority during investigation of tuberculosis contacts. *Am Rev Respir Dis*, 1979; 119(4): 603-609.
22. Rosemberg J. Mecanismo imunitário da tuberculose: síntese e atualização. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, 2001; 9(1): 35-59.
23. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000; (2): CD001363.
24. Takenami I, Loureiro C, Machado Jr A, Emodi K, Riley LW, Arruda S. Blood Cells and Interferon-Gamma Levels Correlation in Latent Tuberculosis Infection. *ISRN Pulmonology*, 2013, Article ID 256148, 8 pages, 2013. doi:10.1155/2013/256148.
25. World and Health Organization. Global Tuberculosis Control. Surveillance, planning, financing. WHO Report. 2008.