

ARTIGO DE REVISÃO

## Tuberculose ativa *versus* Tuberculose Latente: uma revisão de literatura

Caroline Busatto<sup>1</sup>, Ana Júlia Reis<sup>1</sup>, Andreia Rosane de Moura Valim<sup>2</sup>, Luciana de Souza Nunes<sup>2</sup>, Marcelo Carneiro<sup>3</sup>, Lia Possuelo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Curso de Farmácia, Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Biologia e Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

<sup>3</sup>Hospital Santa Cruz, Associação Pró-Ensino de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

Recebido em: 10/07/2015

Aceito em: 20/07/2015

liapossuelo@unisc.br

### RESUMO

A Tuberculose (TB) é considerada um problema de saúde prioritário no Brasil, por ser uma doença infectocontagiosa grave. É causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, e a fonte de infecção é o indivíduo com a forma pulmonar da doença, que elimina bacilos para o exterior. A doença pode afetar outros órgãos que não os pulmões, sendo considerada forma extrapulmonar onde não ocorre a transmissão. É transmitida de pessoa a pessoa, principalmente, através do ar, originada pela fala, espirro e, principalmente, pela tosse de um doente de TB pulmonar. Para que a doença se desenvolva, além da inalação do bacilo, é necessário que o sistema imunológico esteja comprometido. O diagnóstico da TB em seus estágios iniciais, pode contribuir para o controle da

disseminação da infecção. Os atuais métodos de diagnóstico de TB ativa e latente são baciloscopia; culturas microbiológicas e o teste cutâneo com o derivado protéico purificado do *M. tuberculosis* (PPD), respectivamente. Além dos exames complementares recomendados para o diagnóstico de TB pelo MS, outros testes de imagem, fenotípicos, imunossorológicos ou moleculares tem sido descritos na literatura, incluindo a linha de Ensaio de sonda (genótipo MTBDRplus (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Alemanha), INNO LIPA Rif.TB (Innogenetics, Ghent, Bélgica) e PCR em tempo real (GeneXpert MTB / RIF; Cepheid, Sunnyvale, CA).

**Palavras-chave:** Tuberculose; Tuberculose Latente; Populações Vulneráveis; Transmissão; Diagnóstico.

### ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is considered a priority health problem in Brazil, because it is a serious infectious disease. It is caused by *Mycobacterium tuberculosis*, and the source of infection is the individual with the pulmonary form of the disease, which eliminates bacilli abroad. The disease can affect organs other than the lungs and is considered extrapulmonary form where no transmission occurs. It is transmitted from person to person mainly through the air, caused by speaking, sneezing, and especially the cough of a patient with pulmonary TB. For the disease develops, in addition to inhalation bacillus, it is necessary that the immune system is compromised. The diagnosis of TB in its early stages, can contribute to controlling

the spread of infection. Current methods of diagnosis of active and latent TB are smear; Microbiological cultures and skin testing with purified protein derivative of *M. tuberculosis* (PPD), respectively. In addition to laboratory tests recommended for the diagnosis of TB by MS, other imaging tests, phenotypic, or molecular immunological has been described in the literature, including line probe assays (MTBDRplus genotype (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany), INNO LIPA Rif.TB (Innogenetics, Ghent, Belgium) and real-time PCR (GeneXpert MTB / RIF; Cepheid, Sunnyvale, CA).

**Keywords:** Tuberculosis; Latent Tuberculosis; Vulnerable populations; Transmission; Diagnosis.

## TUBERCULOSE

Estima-se que, cerca de um terço da população mundial, esteja infectada com o *M. tuberculosis*, estando sob risco de desenvolver a Tuberculose (TB), que é considerada um problema de saúde prioritário no Brasil, por ser uma doença infectocontagiosa grave. Esta micobactéria, causadora da doença, só foi isolada no ano de 1822, e também pode ser conhecida como bacilo de Koch (BK). Em geral, a fonte de infecção é o indivíduo com a forma pulmonar da doença, que elimina bacilos para o exterior (bacilífero). A doença pode afetar outros órgãos que não os pulmões, sendo considerada forma extrapulmonar onde não ocorre a transmissão, e pode ser descoberta através do diagnóstico histopatológico.<sup>1,2</sup>

A TB, como problema de saúde pública, requer um esforço coletivo para mudar os seus padrões endêmicos. As políticas públicas formuladas e implantadas pelos estados e organizações internacionais traduzem uma vontade social de mudança, de redução das novas infecções e do número de doentes e de mortes. No Brasil, a TB está incluída entre as Doenças de Notificação Compulsória (DNC) em todo território nacional, sendo estabelecido como mecanismo de notificação o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS). O controle da TB, em termos coletivos e individuais, envolve diversos graus de complexidade, tanto para o estabelecimento do diagnóstico como para a cura clínica e bacteriológica dos pacientes na comunidade.<sup>3</sup>

Apesar de apresentar amplitude mundial, a TB possui maior incidência nos países emergentes. Nesses, a doença atinge todos os grupos populacionais, porém predomina nos indivíduos considerados ativos economicamente e do sexo masculino.<sup>1</sup> No ano de 2013, houve uma estimativa de 9 milhões de casos novos de TB em todo o mundo. Sendo que a incidência global de TB foi de 137 por 100.000 habitantes. Em 2012, a maior parte do número estimado de casos ocorreu na Ásia (58%) e na África (27%); menores proporções de casos ocorreram na Região Mediterrâneo Oriental (8%), na Região Europeia (4%) e da Região das Américas (3%).<sup>2</sup>

Dos 9 milhões de casos de TB, 1,5 milhões de pessoas morreram por causa da doença, estima-se que 0,5 milhões eram crianças, 2,9 milhões de casos ocorreram entre mulheres, e 1,1 milhões entre pessoas que vivem com HIV. Em algumas partes do Sul da África, mais de 50% dos casos de TB, são de co-infecção com TB/HIV.<sup>2</sup> Em um estudo onde foi avaliada a taxa de TB ativa em trabalhadores da saúde, foi verificado uma taxa de incidência maior que a da população geral, em três anos consecutivos.<sup>4</sup>

Há também uma outra estimativa de que aproximadamente 2 bilhões de pessoas no mundo apresentem tuberculose latente (TBL), o que representa um grande potencial para desenvolvimento da doença no mundo. Nas últimas décadas tem aparecido casos de TB por *M. tuberculosis* resistentes a isoniazida e rifampicina (TB MDR). Estima-se que já existam 5 milhões de pessoas com TB MDR, concentrados principalmente na Índia, China, Rússia e África do Sul. A estimativa é de que havia 450.000 novos casos de TB MDR em todo o mundo em 2012.<sup>2</sup>

No Brasil, a TB é considerada uma prioridade do MS desde 2003 e é uma das cinco doenças mais em foco atualmente. O número médio de casos de TB no Brasil chega a 87.000 casos, com uma prevalência de 36,5 casos por 100.000 habitantes.<sup>5</sup> Há uma estimativa de que 57 milhões de pessoas estejam infectadas por *M. tuberculosis* no Brasil. O grupo na faixa etária que vai dos 20 aos 49 anos é o mais atingido pela TB, abrangendo em torno de 63% dos casos novos da doença registrados em 2009.<sup>6</sup> É importante destacar que atualmente ainda morrem 4,5 mil pessoas por TB no Brasil, doença curável e evitável. Em sua maioria, os óbitos ocorrem nas regiões metropolitanas e em unidades hospitalares.<sup>7</sup>

## AGENTE ETIOLÓGICO

A TB é responsável atualmente pelo maior número de óbitos por um único agente infeccioso em todo o mundo, o *M. tuberculosis*. É um microrganismo intracelular facultativo, por isso é capaz de sobreviver e se multiplicar no interior de células fagocitárias, ser resistente à ação de agentes químicos e sensível à ação de agentes físicos como o calor e a radiação ultravioleta, mas não ao congelamento e à dessecação. Tem tempo de geração longo entre 14 a 20 horas podendo entrar em estado de dormência, no qual sobrevivem sem se dividir (reservatório para reativação da doença).<sup>8,9</sup>

Os bacilos medem de 0,2 a 0,6 mm de diâmetro e 1 a 10 mm de comprimento. São imóveis, não esporulados, não capsulados, aeróbios estritos e sua faixa de temperatura ótima de crescimento é 35-37°C.<sup>9</sup>

O complexo *M. tuberculosis* é constituído de várias espécies: *M. tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* e *Mycobacterium microti*. Outras espécies de micobactérias podem produzir quadro clínico semelhante à TB, sendo necessárias para o diagnóstico diferencial a cultura e a identificação das mesmas, pelos laboratórios de referência.<sup>1</sup>

## TRANSMISSÃO

A TB é transmitida de pessoa a pessoa, principalmente, através do ar, originada pela fala, espirro e, principalmente, pela tosse de um doente de TB pulmonar bacilífero que lança no ar gotículas, de tamanhos variados, contendo no seu interior o bacilo. As gotículas mais pesadas depositam-se rapidamente no solo, enquanto que as mais leves podem permanecer em suspensão por diversas horas. Quando tais gotículas são inaladas por pessoas saudáveis, provocam a infecção por *M. tuberculosis* e o risco de desenvolver a doença.<sup>1,10</sup>

De fato, para que a doença se desenvolva, além da inalação do bacilo, é necessário que o sistema imunológico esteja comprometido. Alguns fatores são estabelecidos, sendo os mais importantes, os que interferem diretamente na imunidade do hospedeiro, como desnutrição, etilismo, idade avançada, estresse, Aids, diabetes, gastrectomias, insuficiência renal crônica, silicose, paracoccidiodomicose, leucoses, tumores, uso de medicações imunodepressoras, dentre outras. Esses indivíduos terão três vezes mais chances de desenvolver TB do que os não portadores destas doenças.<sup>11</sup>

A transmissibilidade está presente desde os primeiros sintomas respiratórios, caindo rapidamente após o início de tratamento efetivo. Na prática, quando o paciente não tem história de tratamento anterior nem outros riscos conhecidos de resistência, pode-se considerar que, após 15 dias de tratamento e havendo melhora clínica, o paciente pode ser considerado não infectante. No entanto, com base em evidências de transmissão da TB resistente as drogas, recomenda-se que seja também considerada a negatificação da baciloscopia para que as precauções com o contágio sejam desmobilizadas, em especial para biossegurança nos serviços de saúde.<sup>7</sup>

## DIAGNÓSTICO DA DOENÇA ATIVA

O método prioritário e de baixo custo para realização do diagnóstico da TB é a baciloscopia de escarro, sendo o método de pesquisa de Bacilo-Ácido-Álcool-Resistente (BAAR).<sup>2</sup> Por ser um método simples e seguro, deve ser realizado por todo laboratório público de saúde e pelos laboratórios privados tecnicamente habilitados. A baciloscopia do escarro, desde que executada cor-

retamente em todas as suas fases, permite detectar de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar, o que é importante do ponto de vista epidemiológico, já que os casos bacilíferos são os responsáveis pela manutenção da cadeia de transmissão. Sua realização deve ser com no mínimo duas amostras, uma na primeira consulta e uma na manhã do dia seguinte, sendo indicado para pacientes considerados Sintomáticos Respiratórios (SR), que são aqueles com suspeita clínica e/ou radiológica de TB pulmonar.<sup>17</sup>

Outro ponto positivo para este método diagnóstico é a rapidez do resultado, porém o que precisa ser visto com cuidado é a fase pré-analítica deste método, etapa que se inicia com a requisição do exame, passando pela orientação ao usuário, obtenção da amostra biológica (coleta), acondicionamento, transporte até o laboratório de análise, triagem e digitação, até a fase instrumental da realização do exame. É necessário haver um olhar diferencial para a fase pré-analítica que engloba a coleta do material levado para análise laboratorial quanto a sua qualidade, pois este pode comprometer totalmente o processo e assim, também o diagnóstico, tendo em vista a avaliação da intervenção de amostras nesta fase.<sup>12</sup>

Nos casos pulmonares com baciloscopia negativa, a cultura do escarro pode aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da doença. A cultura é um método de elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da TB. Os métodos clássicos para cultura de micobactérias utilizam a sementeira da amostra em meios de cultura sólidos. Os meios de cultura mais comumente utilizados são os sólidos a base de ovo, Lowenstein-Jensen (LJ) e Ogawa-Kudoh (OK). Tem a vantagem de serem os de menor custo e de apresentarem um índice de contaminação menor. A desvantagem do meio sólido é o tempo de detecção do crescimento bacteriano que varia de 14 a 30 dias, podendo se estender por até 60 dias.<sup>7</sup>

A radiografia de tórax também é um método diagnóstico de grande importância na investigação da TB. Deve ser solicitada para todo o paciente com suspeita clínica de TB pulmonar. No entanto, até 15% dos casos de TB pulmonar não apresentam alterações radiológicas, principalmente pacientes imunodeprimidos. O exame radiológico, em pacientes com baciloscopia positiva, tem como função principal a exclusão de doença pulmonar associada (por exemplo, câncer de pulmão) que necessite de tratamento concomitante, além de permitir avaliação da evolução radiológica dos pacientes, sobretudo naqueles que não respondem ao tratamento com tuberculostáticos. O estudo radiológico tem, ainda, importante papel na diferenciação de formas de TB de apresentação atípica e no diagnóstico de outras pneumopatias no paciente portador de HIV/AIDS ou de outras situações de imunodepressão.<sup>17</sup>

Além dos exames complementares recomendados para o diagnóstico de TB pelo MS, outros testes de imagem, fenotípicos, imunoserológicos ou moleculares tem sido descritos na literatura, incluindo a linha de Ensaio de sonda (genótipo MTBDRplus (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Alemanha), INNO LIPA Rif. TB (Innogenetics, Ghent, Bélgica) e PCR em tempo real (GeneXpert MTB /RIF; Cepheid, Sunnyvale, CA). Os ensaios moleculares foram estabelecidos para verificar a resistência das amostras clínicas aos medicamentos utilizados, sendo os métodos mais rápidos para a detecção de resistência a drogas.<sup>7,13</sup>

## TUBERCULOSE LATENTE

Estima-se que 50 milhões de brasileiros estejam infectados pelo bacilo da TB. Desses, 5% de todos os indivíduos infectados por *M. tuberculosis* desenvolverão TB ativa nos dois primeiros anos após a infecção. Os outros 95% dos indivíduos expostos terão o desenvolvimento da doença através de uma resposta imune celular efetiva e continuarão nessa situação, denominada TBL

pelo resto da vida, a não ser que condições de depressão imunológica mudem a chance para o desenvolvimento da doença. Sendo assim, contatos intradomiciliares de pacientes com TB pulmonar (pelo menos, 200 h de exposição a focos com baciloscopia positiva ou de 400 h de exposição a focos com cultura positiva) possuem um maior risco de infecção, principalmente quando é verificado atraso no diagnóstico da doença.<sup>14,15</sup>

Infecção latente por *M. tuberculosis* é descrita como o período entre a penetração do bacilo no organismo e o aparecimento da TB ativa, tendo a possibilidade de adoção de medidas medicamentosas, denominadas atualmente de tratamento da TBL, em substituição ao termo quimioprofilaxia.<sup>16</sup>

A *American Thoracic Society* define como portador de TBL aquele indivíduo que apresenta um resultado de teste tuberculínico (TT) positivo, análise bacteriológica negativa (se realizada) e nenhuma evidência clínica ou radiográfica de TB ativa.<sup>14</sup> Os indivíduos com TBL são considerados não infecciosos, não tem sintomas, não se sentem doente e não transmitem a micobactéria.<sup>17</sup>

Diversos estudos estão sendo realizados a fim de avaliar a prevalência da TBL nos grupos populacionais considerados de maior risco de transmissão da doença. Dentre esses grupos estão os profissionais atuantes em presídios, como mostrado em um estudo<sup>18</sup> onde em profissionais de duas penitenciárias de Guarulhos - SP, a prevalência de TBL foi de 57,3%.

Os profissionais de saúde mantêm, dentro de uma rotina de trabalho, um contato direto com os pacientes com todos os tipos de enfermidades. Dentre elas, encontra-se a TB. Esses trabalhadores, que atuam no cuidado do paciente com a doença, estão expostos ao risco de contágio da TB pelo longo e constante contato com os indivíduos infectados pelo *M. tuberculosis*. A TB vem sendo estudada em muitos países do mundo devido às exposições múltiplas a que estão expostos os trabalhadores de saúde com aumento da taxa de incidência e ao aparecimento de formas resistentes às drogas utilizadas no seu tratamento. Os estudos demonstram, também, que esses trabalhadores apresentam um risco mais elevado de tornarem-se portadores de infecção latente do que a população em geral.<sup>19,20</sup>

A TB é considerada uma doença relacionada ao trabalho do Grupo II da Classificação de Schilling, devido às condições de trabalho que esses profissionais possuem, favorecendo a exposição ao *M. tuberculosis* por estarem em contato mais estreito com os doentes bacilíferos.<sup>21</sup>

O profissional da saúde e de segurança, que é portador de alguma condição que afete sua resposta imunológica tem risco mais elevado de desenvolver TB. Algumas dessas condições são: infecção por HIV, silicose, insuficiência renal crônica, ser receptor de órgão transplantado, entre outros. No entanto medidas de biossegurança referentes à transmissão da TB ainda são negligenciadas. A detecção da infecção por TBL deve ser realizada em exames admissionais e de forma periódica, garantindo a segurança ao profissional.<sup>7</sup>

Em um estudo<sup>22</sup> realizado entre 47 Agentes Comunitários de Saúde (ACS), o TT revelou 12 casos soropositivos para TB, enquanto o IGRa identificou 6 casos. Já outro estudo<sup>23</sup> realizado em quatro hospitais de diferentes estados do Brasil mostrou que 63,1% dos trabalhadores de saúde pesquisados apresentaram TT positivo. Em um hospital do Rio de Janeiro, o risco ocupacional de infecção tuberculosa entre trabalhadores de saúde mostrou que 52% dos profissionais apresentaram TT positivo.

Em um estudo<sup>18</sup> entre profissionais de segurança de penitenciárias de São Paulo, constatou que a cada 100 profissionais que trabalham diretamente com os detentos, 62,4 estão infectados pelo bacilo da TB. A constatação de que profissionais de presídio têm maior probabilidade de se infectar e adoecer por TB, foi demonstrada também em um estudo<sup>20</sup> onde foram aplicados 441 TT em trabalhadores, incluindo diretores, profissionais de saúde e o pessoal

administrativo, 340 (81%) trabalhadores foram reatores ao TT.

Assim, pode-se verificar a complexidade da relação trabalho-saúde e como essa perpassa por diversos pontos: condições socioculturais, econômicas, capacidade dos trabalhadores, condições físicas e psicológicas para a execução das tarefas, condições físicas do ambiente de trabalho e a oferta de matérias de proteção.<sup>23</sup>

Nos países em desenvolvimento, o risco de infecção/doença entre os pacientes e essas classes de profissionais poderia ser reduzido significativamente se governos e autoridades sanitárias considerassem o controle da TB uma prioridade de fato. Os trabalhadores da saúde constituem o recurso mais valioso para o controle da infecção, desde que haja comprometimento dos mesmos, podendo-se mencionar as medidas que visam sua própria proteção.<sup>24</sup>

Como ações de controle, devem ser elaboradas políticas para controle da infecção tuberculosa em unidades de saúde, prisões e instituições de saúde de longa permanência. Compete às coordenações nacional, estaduais e municipais dos programas de controle da TB desenvolver um plano que inclua: Preparação dos recursos humanos para esse fim; Adequação física da unidade de saúde as normas de controle de infecção; Inclusão do monitoramento da TB doença e infecção recente na rotina de avaliação de saúde ocupacional para profissionais de saúde – PS, do sistema prisional e em diferentes tipos de unidades de longa permanência; Engajamento da sociedade civil por meio de políticas informativas e de mobilização social na adoção de medidas de controle de infecção e o monitoramento de tais ações; Monitoramento e avaliação da aplicabilidade e do cumprimento das medidas de controle de infecção por TB.<sup>7</sup>

É fundamental que os profissionais detenham conhecimento e capacitação para o controle da infecção com medidas e práticas de trabalho específicas seja na população institucional ou na comunidade, e principalmente para que usem medidas para sua própria proteção.<sup>24</sup>

## DETECÇÃO DA TBL

Os indivíduos que tem risco elevado para infecção por *M. tuberculosis* devem ser rastreados para TBL, como aqueles recentemente infectados, ou aqueles que, estando infectados, tem maior risco de desenvolver a doença pela coexistência de comorbidades ou por fazerem o uso de medicação que interfira no seu estado imunitário. O rastreio da TBL deve passar pela exclusão de TB ativa (inquérito de sintomas e radiografia pulmonar) e avaliação da resposta imunológica ao *M. tuberculosis* através dos testes atualmente disponíveis, como o teste tuberculínico (TT) e o teste IGRA *Interferon-gamma Release Assay*), ambos identificam uma resposta imune adaptativa contra os antígenos micobacterianos.<sup>25</sup>

O TT é utilizado em adultos e crianças, para o diagnóstico de infecção por TBL. Consiste na inoculação intradérmica de um derivado proteico do *M. tuberculosis* para medir a resposta imune celular a estes antígenos.<sup>7</sup> O TT é usado mundialmente há anos e suas características e limitações são bem conhecidas. Tem a vantagem de ser fácil de executar, baixo custo e não exigir qualquer infraestrutura laboratorial. Tem a desvantagem de depender da pessoa que executa a técnica e da possibilidade de ocorrência de falsos positivos associada a vacinação com o bacilo Calmette Guerin (BCG).<sup>25</sup>

A reação à tuberculina intradérmica é do tipo hipersensibilidade tardia, que representa a reação a um hapteno, é mediada por células T e só produz reações na derme quando houver infecção pelo *M. tuberculosis*. A hipersensibilidade é demonstrada pela presença de endurecimento cutâneo no local da injeção (face anterior do antebraço, usando-se a técnica intradérmica de Man-

toux) da tuberculina depois de 10 h, que chega ao máximo de 48-72 h, desaparecendo lentamente em alguns dias. A tuberculina é produzida pelo *M. tuberculosis* e se difunde nos meios líquidos de cultura. A melhoria na obtenção da tuberculina resultou em um derivado proteico purificado (PPD).<sup>15</sup>

No Brasil, a tuberculina usada é o PPD-RT 23, aplicada por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1ml, que contém 2 unidades de tuberculina (UT) e guarda equivalência biológica com 5UT de PPD-S, utilizada em outros países. A solução da tuberculina deve ser conservada em temperatura entre 2°C e 8°C e não deve ser exposta a luz solar direta. A técnica de aplicação, de leitura e o material utilizado são padronizados pela OMS. A aplicação e a leitura do TT devem ser realizadas por profissionais treinados. Ainda assim entre leitores experientes pode haver divergências. A leitura deve ser realizada 48 a 72 horas após a aplicação, podendo ser estendido para 96 horas, caso o paciente falte a leitura na data agendada. O maior diâmetro transversal da área do endurecimento palpável deve ser medido com régua milimetrada transparente e o resultado, registrado em milímetros.<sup>7</sup>

A correta interpretação do TT é importante para a tomada de decisões a respeito das indicações do tratamento da TBL. A interpretação e a conduta diante do resultado do TT depende da probabilidade de TBL, levando em consideração os critérios clínico-epidemiológicos, risco de adoecimento por TB, tamanho da endureção e a idade. Sendo que as populações de risco com endureção  $\geq 5$  mm refletem infecção latente, para qual deve ser iniciado o tratamento para ILTB.<sup>7</sup>

Recentemente, testes como o IGRA que são específicos de sensibilização que dependem da liberação *in vitro* de interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) em resposta a antígenos de *M. tuberculosis* de maior especificidade têm sido desenvolvidos. Esses testes são baseados na estimulação da resposta celular usando peptídeos ausentes no BCG e em outras micobactérias não tuberculosas, detectam a produção de IFN- $\gamma$  e utilizam amostras de sangue periférico.<sup>7,17</sup>

Há dois desses ensaios disponíveis comercialmente: QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) e T-SPOT TB. O QFT-G é um teste que pesquisa a presença do complexo do *M. tuberculosis* através da detecção da liberação de IFN- $\gamma$  em sangue total heparinizado de pessoas com suspeita de ILTB ou de TB ativa. O T-SPOT TB mede o número de células produtoras e secretoras de IFN- $\gamma$ . Ambos os ensaios têm uma elevada especificidade no diagnóstico de TBL.<sup>26</sup>

Porém, esses testes ainda não estão adequadamente validados em locais com elevada prevalência de TB, portanto, não são recomendados para o uso na rotina diagnóstica de TBL no Brasil.<sup>15</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Guia de vigilância epidemiológica, 7ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
2. WHO. Global Tuberculosis Report 2014. France: World Health Organization, 2014.
3. Fiocruz. Controle da Tuberculose: Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço. Rio de Janeiro: EAD/ENSP, 2008.
4. Claassens M.M. et al., Tuberculosis in Healthcare Workers and Infection Control Measures at Primary Healthcare Facilities in South Africa. Plos One, v. 8, n 10, 2013.
5. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Banco de dados agregados do DATASUS. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/tuberculose/bases/tubercbrnet.def>>. Acesso em 14 jul. 2015.
6. Piller, R.V.B. Epidemiologia da Tuberculose. Revista Pulmão RJ, v. 21, n. 1, p. 4-9, 2012.
7. Brasil. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
8. Monteiro P.C, Gazzeta C.E. Aspectos epidemiológicos, clínicos e

- operacionais do controle da tuberculose em um Hospital Escola - 1999 a 2004. *Revista Arquivos de Ciências da Saúde*, v.14 n.2 p.99-106, abr/jun. 2007.
9. Coelho, F.S. Marques, E.A. Etiologia. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ*. Ano 5, Jul/Dez. 2006.
  10. Lima, L.M.D. et al. O programa de controle da tuberculose em Pelotas/RS, Brasil: investigação de contatos intradomiciliares. *Rev Gaúcha de Enferm*, v. 34, n. 2, p. 102-110, 2013.
  11. Souza, J.N. Bertolozzi, M.R. A vulnerabilidade à tuberculose em trabalhadores de enfermagem em um hospital universitário. *Revista Latino-americana de Enfermagem*, v.15, n. 2, p.1-8, 2007.
  12. Morita, M.L.M. Baldin, N.R. Farias, N. Qualidade da informação em amostras biológicas nos Laboratórios de Saúde Pública Lapa e Ipiranga. USP. São Paulo, SP. Bepa, v.7, n.79, p.12-22, jul. 2010.
  13. Zeka, A. N. Tasbakan, S. Cavusoglu, C. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 49, n. 12, p. 4138-41, 2011.
  14. Lopes, D.M.A. et al. Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente em pacientes com doenças inflamatórias crônicas e uso de imunobiológicos inibidores do TNF- $\alpha$ . *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. v.37, n.3, p.308-316, 2011.
  15. Cailleaux-cezar, M. Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose Latente. *Pulmão RJ*, 21, n.1, p. 41-45, 2012.
  16. Cavalcanti, E.F.A. Destaques da III Diretrizes para Tuberculose. *MedicinaNet*, 11 Jan 2010. Disponível em: <[http://www.medicinanet.com.br/conteudos/artigos/2695/destaques\\_da\\_iii\\_diretrizes\\_para\\_tuberculose.htm](http://www.medicinanet.com.br/conteudos/artigos/2695/destaques_da_iii_diretrizes_para_tuberculose.htm)>. Acesso em 14 jul. 2015.
  17. Barry, C.E. et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the goals of prophylaxis. *Nature Reviews Microbiology*, v.7, n.12, p.845-855, dez. 2009.
  18. Nogueira, A.P. Abrahão, M.C.M.R. Galesi, N.M.V. Infecção tuberculosa latente em profissionais contatos e não contatos de detentos de duas penitenciárias do Estado de São Paulo, Brasil, 2008. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v.14, n.3, p.486-494, 2011.
  19. Andrade, M.K.N. Avaliação do risco de tuberculose para os profissionais de saúde. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, v. 9, n. 2, jul/dez, 2001.
  20. All-darraj, et al. Latent tuberculosis infection in a Malaysian prison: implications for comprehensive integrated control program in prisons. *BMC Public Health*, 14: (22), 2014.
  21. Ministério da Saúde (BR). Doenças relacionadas ao trabalho. Manual de procedimentos para os serviços de saúde. Série A. Normas e Manuais Técnicos; n. 114. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
  22. Machado, P.C. et al. 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. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. v.23, n.3, p.455-462, jul-set 2014.
  23. Maciel, E.L.N. et al. Tuberculose em profissionais de saúde: um novo olhar sobre um antigo problema. *Jornal Brasileiro Pneumologia*. v.35, n.1, p.83-90, 2009.
  24. Oliveira, J.S. et al. Avaliação da positividade ao teste tuberculínico entre os trabalhadores da rede básica de saúde. *Revista HCPA*, v.31, n.1, p.13-17, 2011.
  25. Duarte, R. Villar, M. Carvalho, A. Tratamento da tuberculose de infecção latente. As recomendações actuais. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, v.16, n.5, set/out. 2010.
  26. Shim, T.S. Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection due to Initiation of Anti-TNF Therapy. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, n.76 p.261-268, 2014.