

O desafio de diagnosticar a infecção tuberculosa na criança

The challenge of diagnosing tuberculosis in children

Regina Célia de M. Succi¹

Embora tenhamos feito progressos rumo aos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio⁽¹⁾, pactuados em 2010 pela Organização Mundial da Saúde — “reduzir à metade a incidência e a mortalidade por tuberculose até 2015, comparados aos valores de 1990” —, o Brasil ainda ocupa o 17º lugar entre os países com maior carga da doença no mundo⁽²⁾. Tratar efetiva e precocemente todos os casos de tuberculose é a principal medida para salvar cerca de 1,5 milhão de vidas a cada ano⁽²⁾. Porém, na maioria das vezes, quando o diagnóstico e o tratamento são feitos, muitas pessoas (contatos) já foram infectadas, grande parte delas crianças que, além de controlarem de forma menos eficaz a replicação do *M. tuberculosis*, progridem mais frequente e rapidamente para formas pulmonares e extrapulmonares da doença⁽³⁻⁵⁾.

A identificação e o tratamento da infecção tuberculosa latente reduz o risco de progressão para a doença ativa, particularmente nos grupos de alto risco, tais como crianças com idade abaixo de cinco anos, pacientes infectados pelo HIV e em uso de terapia imunossupressora^(6,7). Entretanto, o diagnóstico precoce e preciso da infecção tuberculosa na criança é ainda um grande desafio. Além do teste tuberculínico (utilizado há mais de 100 anos), na última década desenvolveram-se testes utilizando amostras de sangue periférico que avaliam a liberação de interferon gama (IFN- γ) pelas células T do hospedeiro infectado pelo *M. tuberculosis*⁽⁸⁾. Esses testes, denominados *Interferon Gama Release Assay* (IGRA), apresentam vantagens em relação ao teste tuberculínico: os resultados podem ser obtidos em um ou dois dias, não necessitam de visita de retorno para a leitura da reação cutânea e, se repetidos, não apresentam efeito *booster*. Os três antígenos utilizados para os testes IGRA (ESAT-6, CFP-10 e TB7.7) não estão contidos na vacina BCG e na maioria das

outras micobactérias, enquanto a tuberculina (PPD) contém mais de 200 antígenos, o que reduz sua especificidade. Dois kits comerciais estão disponíveis: o QuantiFERON-TB Gold in Tube, que avalia os níveis de IFN- γ produzidos após o estímulo com os antígenos, e o T_Spot. TB, o qual quantifica as células mononucleares produtoras de IFN- γ após estimulação *in vitro*.

Nos últimos três anos, três revisões sistemáticas e meta-análises foram publicadas⁽⁹⁻¹¹⁾, referentes aos testes IGRA na população pediátrica, revelando especificidade muito alta (95 a 100%), excedendo a do Teste Tuberculínico (TT), e sensibilidade mais baixa (80 a 90%), dependendo da idade dos sujeitos e de sua condição de imunocompetência⁽⁸⁻¹¹⁾. Isso sugere que o TT e os testes IGRA têm acurácia similar na detecção de infecção ou doença em crianças, mas a interpretação dos resultados é difícil pela ausência de um marcador definitivo dessas condições na criança.

O estudo de Vallada *et al*⁽¹²⁾, publicado nesta edição da revista, avaliou a acurácia dos testes IGRA (QuantiFERON-TB Gold in Tube) no diagnóstico da tuberculose em crianças e revelou valor preditivo positivo de 81,8% (IC95% 46,3–97,4), sensibilidade de 81,8% (IC95% 48,2–97,2) e especificidade de 98,8% (IC95% 96–99,8). Entretanto, a pequena amostra avaliada de crianças com tuberculose (latente ou doença ativa) diminuiu o poder do estudo em suas conclusões definitivas. É ponto forte da pesquisa, todavia, a baixa idade dos participantes (sete das 11 crianças tinham idade inferior a cinco anos e cinco apresentaram IGRA positivo). Apenas duas crianças definidas pelos critérios do estudo como infectadas apresentaram IGRA negativo, ambas com doença ativa e idade inferior a três anos. Mesmo considerando que as 11 crianças tenham recebido vacina BCG ao nascer, o teste

Instituição: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

¹Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Unifesp, São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência:
Regina Célia de M. Succi
Avenida Doutor Altino Arantes, 198, casa 03
CEP 04042-001 – São Paulo/SP
E-mail: succi@picture.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 2/10/2013

apresentou boa relação com o TT, que foi ≥ 10 mm nas nove crianças que o realizaram.

Implicações importantes do estudo são: a boa relação com o teste tuberculínico, mesmo em crianças de baixa idade, e o fato de que, apesar de seu alto valor preditivo negativo, um teste negativo não foi capaz de afastar o diagnóstico de tuberculose (infecção ou doença) em crianças. Se buscarmos maior especificidade em crianças que receberam a vacina BCG, os testes IGRA são melhores do que o TT, mas se desejamos maior sensibilidade, ambos podem ser realizados. Em crianças imunossuprimidas,

incluindo as infectadas pelo vírus HIV, deve-se preferir a associação dos dois testes.

Os testes IGRA ainda não foram validados no Brasil para uso de rotina no diagnóstico da tuberculose. A possibilidade de afastar infecção tuberculosa em crianças vacinadas com BCG e reações tuberculínicas positivas faz dos testes IGRA importantes instrumentos para diagnosticar a infecção tuberculosa em nosso meio. No entanto, embora mais específicos do que o TT, esses testes não são capazes de distinguir entre tuberculose infecção e doença, o que ainda requer critérios clínicos e radiológicos para sua definição.

Referências bibliográficas

1. Stop TB Partnership; World Health Organization. The Global Plan to Stop TB 2011-2015: Transforming the fight towards elimination of tuberculosis. Geneva: WHO; 2011.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. Geneva: WHO; 2012.
3. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ *et al.* The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:392-402.
4. Dye C, Williams BG. The population dynamics and control of tuberculosis. *Science* 2010;328:856-61.
5. Ottenhoff TH, Kaufmann SH. Vaccines against tuberculosis: where are we and where do we need to go? *PLoS Pathog* 2012;8:e1002607.
6. Parekh M, Schluger N. Treatment of latent tuberculosis infection. *Ther Adv Respir Dis* 2013;7:351-6.
7. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol* 2009;35:1018-48.
8. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M *et al.* Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006;367:1328-34.
9. Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC, Benedetti A, Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1018-32.
10. Sun L, Xiao J, Miao Q, Feng WX, Wu XR, Yin QQ *et al.* Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011;63:165-73.
11. Machingaidze S, Wiysonge CS, Gonzalez-Angulo Y, Hatherill M, Moyo S, Hanekom W *et al.* The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:694-700.
12. Vallada MG, Okay TS, Del Negro GM, Antonio CA, Yamamoto L, Ramos SR. Acurácia do QuantiFERON-TB Gold in Tube no diagnóstico de tuberculose em uma população pediátrica jovem previamente vacinada com BCG. *Rev Paul Pediatr* 2014;32:4-10.