



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA- UFBA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**ASPECTOS CRÍTICOS DO USO PRÁTICO DO TESTE *IN VITRO* PARA O
DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE HUMANA: Revisão Sistemática**

Geiziane Matos Lima Alves

SALVADOR (Bahia)

Março, 2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Fornecido pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA para ser confeccionada pelo autor

Alves, Geiziane Matos Lima

Aspectos Críticos do Uso Prático do Teste *in vitro* Para o Diagnóstico da Tuberculose Humana: Revisão Sistemática/ Geiziane Matos Lima Alves. ---Salvador 2017.

52 fl: il

Orientadora: Prof. Dra. Songeli Menezes Freire. TCC (Graduação – Medicina) -- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, 2017

1.Tuberculose Latente; 2.IGRA; 3.Quantiferon; 4.Infeção por *Mycobacterium tuberculosis*; 5.Prova tuberculínica; I. Freire, Songeli Menezes II. Título



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA- UFBA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA



Fundada em 18 de fevereiro de 1808

Monografia

ASPECTOS CRÍTICOS DO USO PRÁTICO DO TESTE *IN VITRO* PARA O DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE HUMANA: Revisão Sistemática

Geiziane Matos Lima Alves

Professora orientadora: Songeli Menezes Freire

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.2, como pré-requisito parcial e obrigatório para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)

Março, 2017

Monografia: ASPECTOS CRÍTICOS DO USO PRÁTICO DO TESTE IN VITRO PARA O DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE HUMANA: Revisão de Literatura, de Geiziane Matos Lima Alves

Professora orientadora: Songeli Menezes Freire

COMISSÃO REVISORA:

- **Songeli Menezes Freire**, professora adjunto de Bioética e Biossegurança e farmacêutica do ICS-UFBA;

Assinatura: _____

- **Edna Lucia Santos de Souza**, professora Associada do Departamento de Pediatria, Coordenadora do Setor de Pneumologia Pediátrica do Complexo CPPHO-HUPES (UFBA);

Assinatura: _____

- **Lília Ferreira de Moura Costa**, professora associada de Microbiologia do Departamento de Biointeração da UFBA

Assinatura: _____

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no XII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em _____ de _____ de 2017.

Toda vida é importante para alguém (autor desconhecido).

À Deus, aos meus familiares e aos meus amigos.

EQUIPE

- Geiziane Matos Lima Alves, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: geizematos@hotmail.com;
- Songeli Menezes Freire, Instituto de Ciências da Saúde -UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Ciências da Saúde (ICS)

FONTE DE FINANCIAMENTO

Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ❖ À minha Professora orientadora, Doutora **Songeli Menezes Freire**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.
- ❖ Às Professoras **Edna Lucia Santos de Souza e Lilia Ferreira de Moura Costa** membros da Comissão Revisora desta Monografia, pela disponibilidade e contribuições com este trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	2
ÍNDICE DE FLUXOGRAMA E QUADROS.....	3
I. RESUMO.....	4
II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	5
III. OBJETIVOS.....	7
III.1. OBJETIVO GERAL.....	7
III.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	7
IV. REVISÃO DA LITERATURA	9
IV.1 Teste Tuberculínico.....	9
IV.2 Teste IGRA.....	10
IV.3 Teste IGRA e Teste tuberculínico na prática Clínica	10
V. METODOLOGIA	12
VI. RESULTADOS.....	13
VII. DISCUSSÃO.....	31
VIII. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
IX. SUMMARY.....	36
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
XI. REFERÊNCIAS DOS ARTIGOS UTILIZADOS PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ago: agosto

Abr: abril

BCG :Bacilos Calmett-Guérin

CFP-10: Proteína de filtrado de cultura 10

ESAT-6: Antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis*

Fev: fevereiro

IC: intervalo de confiança

IFN- γ : Interferon-gama

IGRA: Ensaio de liberação de interferon gama.

ILTB: Infecção latente por tuberculose

LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico

Jan: janeiro

Jun: junho

Jul: julho

Mar.: março

MNT: Micobactérias não tuberculosas

OMS- Organização Mundial da Saúde

PPD: Derivado Protéico Purificado

QTF-TB: QuantiFERON-TB Gold

SLEDAI: Atividade de Doença –Lúpus Eritematoso Sistêmico

TB: Tuberculose

TL: Tuberculose Latente

TCT: Teste Tuberculínico

VPP: Valor Preditivo Positivo

VPN: Palor Preditivo Negativo

ÍNDICE DE FLUXOGRAMA E QUADROS

FLUXOGRAMA

Fluxograma da seleção de artigos elegíveis para a revisão.....13

QUADROS

Quadro I- Principais características dos estudos.....14

Quadro II- Aspectos críticos, considerações práticas e técnicos dos testes usados atualmente no diagnóstico da infecção latente ou tuberculose latente humana no Brasil e no mundo.....20

I. RESUMO

Aspectos Críticos do uso Prático do Teste *in vitro* para o Diagnóstico da Tuberculose Humana. **Introdução:** A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa que representa um grave problema de saúde pública. Em 2013, de acordo a Organização Mundial da Saúde (OMS), foram registrados 9 milhões de novos casos de TB e 1,5 milhões de mortes mundialmente. Cerca de um terço da população global apresenta a forma latente de infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* que é difundido amplamente como Bacilo de Koch (BK). Na infecção latente há risco de ativação da doença levando o indivíduo a tornar-se bacilífero, podendo assim, ser um transmissor do BK. Até a última década o diagnóstico vinha sendo feito, em todo o mundo, pelo teste ou prova tuberculínica (TCT), método de imunodiagnóstico *in vivo*. Em 2015, entretanto a ANVISA autorizou, o uso do teste “Ensaio de liberação de interferon gama”, do inglês *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA), para diagnóstico da tuberculose *in vitro*, no Brasil. **Objetivo:** Avaliar aspectos técnicos e práticos, vantagens e desvantagens dos testes IGRA no diagnóstico da tuberculose/infecção latente. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática a respeito do tema. Foram usados artigos científicos publicados na língua inglesa, no período de 2007 a 2016 disponíveis no banco de dados PubMed/MEDLINE, com os descritores: “igra test and latent tuberculosis”, “ tuberculin skin test”, “BK” e “latent tuberculosis” operadores booleanos “AND e OR” foram utilizados. **Resultados:** Foram encontrados inicialmente 340 artigos que foram escolhidos pelo resumo e título e desses pelo critério de inclusão e exclusão foram selecionados 16 artigos para análise crítica. **Conclusão:** o Igra apresenta como vantagem não sofrer interferência da vacinação BCG, não necessitar de retorno do paciente para leitura. Tem como principal ponto frágil o custo que ainda é muito elevado em comparação com o TCT.

Palavras Chave: “igra test and latent tuberculosis”, “ tuberculin test”, “BK” e “latent tuberculosis”.

II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa que representa um grave problema de saúde pública. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2013¹ apontam que foram registrados nove milhões de casos novos de TB e 1,5 milhões de mortes mundialmente.

É preciso relatar ainda que cerca de 1/3 da população global alberga de forma latente o Bacilo de Koch (BK), embora este não seja capaz de transmitir o BK pode vir a desenvolver a doença e, assim, ser fonte de transmissão. Concordante com isso, Lopes² destaca a enorme variabilidade no curso de uma infecção por *Micobacterium tuberculosis* (MT), ressaltando-se que apenas 5-10% desenvolverão TB doença no decurso da vida, permanecendo os demais com a forma latente.

A tuberculose latente (TL) é definida como o período entre a infecção pela micobactéria e o aparecimento da tuberculose doença (TB). A detecção de TL é uma estratégia de controle da TB já bem estabelecida e recomendada pela OMS, que possibilita aos indivíduos infectados e que possuem maior risco de progressão para doença ativa comecem o tratamento medicamentoso. É sabido que em países com uma elevada carga TB, o tratamento de TB ativa é a principal prioridade para o controle da doença. A segunda prioridade é a identificação e tratamento de indivíduos com TL, uma vez que esta prática pode reduzir o risco de progressão para TB doença em 90% (Ferreira et al. 2015³).

Diante disso, faz-se necessário identificar todas as pessoas que possam vir a se tornar doentes e, conseqüentemente, um transmissor do bacilo, por exemplo, os contatos de pessoas diagnosticadas como portadoras de tuberculose pulmonar. Perante os riscos para as pessoas que albergam o bacilo, como para aquelas que possam se infectar, se faz necessário o diagnóstico prévio que se dá por meio da história clínica, epidemiológica e exames como o teste derivado de proteína purificada (PPD) e o ensaio de liberação *in vitro* de interferon (IGRA) (Bussatto et al. 2016⁴).

Durante anos, de acordo a Machado et al.⁵ o diagnóstico da infecção latente por MT foi realizado apenas com uso do teste tuberculínico (TCT), que mede a resposta de hipersensibilidade tardia com o Derivado Proteico Purificado, o PPD, composto por mais de 200

antígenos do MT, obtidas de culturas do *Mycobacterium tuberculosis* que, em 1932, foi isolado por Florence Seibert (Clarice Abramo et al. 2006⁶). Essa fração proteica de baixo peso molecular foi denominada PPD que, ao longo dos tempos, sofreu pequenas modificações para se tornar mais específica, e, hoje é o padrão internacional para o teste tuberculínico (Veronesi⁷). No Brasil, o antígeno usado é chamado de RT23, um derivado da tuberculina de Seibert, aplicado na dose de duas unidades de tuberculina (2UT). Embora tenha importância no diagnóstico da tuberculose, o teste tuberculínico apresenta 80% de sensibilidade (porcentagem de indivíduos doentes com teste positivo) e especificidade maior que 90% em populações não vacinadas (porcentagem de indivíduos sem doença com teste negativo) (Teixeira et al. 2007⁸; VERONESI, 2005⁷, OMS/ANVISA 2009).

No entanto, estudos demonstram que o TCT apresenta limitações, entre elas, a baixa especificidade, a possibilidade de ocorrência de falsos-positivos e a exposição à micobactéria não causadoras de tuberculose, além de a sua sensibilidade poder ser reduzida em casos de subnutrição, doenças graves, de TB e imunodeficiência. Embora seja amplamente utilizado, fácil de usar e ter uma boa relação custo-eficácia.

Os ensaios de liberação de interferon-gama têm sido desenvolvidos como potenciais substitutos para o TCT. Os IGRAs realizam a quantificação *in vitro* da resposta imune celular pela detecção de interferon sensibilizadas pelo estímulo com antígenos específicos do *M. tuberculosis*, (Abdel-Samea et al. 2013⁹).

A detecção do interferon- γ (IFN- γ) por ensaio imunoenzimático (ELISA) é utilizada para identificar respostas *in vitro* aos antígenos peptídeos associados com a infecção por MT através de respostas imunitárias mediadas por células a antígenos peptídeos que simulam proteínas micobacterianas. Estas proteínas, ESAT-6 e CFP-10, estão ausentes de todas as estirpes de BCG e da maioria das micobactérias não tuberculosas a exceção de *M. kansasii*, *M. szulgai* e *M. marinum*. Normalmente, os indivíduos infectados com organismos do complexo MT possuem linfócitos no sangue que reconhecem estes e outros antígenos micobacterianos. Este processo de reconhecimento envolve a produção e secreção da citocina IFN- γ . A detecção e subsequente quantificação de IFN- γ forma a base deste teste. Vale ressaltar que assim como a prova tuberculínica, o IGRA não distingue tuberculose infecção de TB doença (Bula do QuantiFERON-TB Gold, 2013¹⁰).

Um resultado negativo não exclui a possibilidade de infecção por *M. tuberculosis* ou de tuberculose. Os falsos negativos podem ocorrer devido ao estágio da infecção (por ex., amostra obtida antes do desenvolvimento da resposta imunitária celular); comorbidades como doenças que afetam as funções imunitárias; manuseamento incorreto dos tubos de coleta sanguínea após a punção venosa; execução incorreta do ensaio, ou outras variáveis imunológicas.

Desse modo, um resultado negativo não deve ser a base única ou definitiva para confirmar a infecção por *M. tuberculosis*. A execução incorreta do ensaio pode levar a resultados falsos positivos. Além disso, um resultado positivo deve ser seguido por uma avaliação médica e diagnóstica mais aprofundada de tuberculose ativa (por ex., esfregaço e cultura de bacilo Ácido-álcool resistente e radiografia do tórax).

Embora as proteínas ESAT-6 e CFP-10 estejam ausentes de todas as estirpes de BCG e da maioria das micobactérias não tuberculosas conhecidas, é possível que ocorra um resultado positivo do teste devido à infecção por *M. kansasii*, *M. szulgai* ou *M. marinum*. Em caso de suspeita das referidas infecções, dever-se-á investigar métodos alternativos.

De acordo com Machado et al.⁵ esses testes apresentam inúmeras vantagens em relação ao Teste Tuberculínico, segundo os autores:

[...] são mais sensíveis e específicos para detecção de tuberculose latente, fáceis de padronizar e implementar nos laboratórios, não expõem diretamente o paciente ao antígeno e permitem a inclusão de controles positivos e negativos. Normalmente, o resultado dos IGRA está disponível em 24 horas, ao contrário do TCT, que necessita de pelo menos 48 horas de espera para conhecimento do resultado. A aplicação e a leitura da prova tuberculínica 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 este prazo ser estendido para 96 horas caso o paciente falte à leitura na data agendada.

Desse modo percebemos que os IGRAs podem ser um bom instrumento no auxílio ao diagnóstico de tuberculose uma vez que vários desses empecilhos para o bom resultado pode ser evitado utilizando-se o teste *in vitro*. Esse trabalho se justifica pela necessidade de conhecer a vantagens e desvantagens na utilização dos testes para diagnóstico de tuberculose latente.

III. OBJETIVOS

III.1. OBJETIVO GERAL:

Avaliar aspectos técnicos e práticos do teste IGRA no diagnóstico de tuberculose latente comparado com o teste tuberculínico.

III.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar as dificuldades no uso do IGRA;
- Comparar o teste IGRA com o TCT;
- Identificar vantagens e desvantagens do teste IGRA.

IV. REVISÃO DA LITERATURA

IV.1 Teste Tuberculínico

A solução tuberculínica contém dezenas de antígenos do *M. tuberculosis*. É conservada entre 2 -8° e não deve ser exposta a luz solar direta sob pena de perder sua potência. É utilizado por via intradérmica, na face anterior do antebraço, na dose de 0,1 mL (equivalente a 02 UT). É utilizada tanto em adultos quanto em crianças.

A técnica de aplicação, leitura e o material utilizado são padronizados pela OMS. Sua leitura é feita 48 a 72 horas após a aplicação, podendo ser prorrogado por até 96 horas. A interpretação correta envolve a palpação da induração que deve ser medida com régua milimetrada levando-se em consideração o seu maior diâmetro transversal.

Os critérios para um resultado positivo variam de região para região e dependem da dose e do tipo de antígenos proteicos usados no teste (Lopes, 2013²). Em países como baixa prevalência para TB como a Noruega, uma induração ≥ 6 mm é considerado positivo para TL. Já em país de média prevalência como a Polónia, a reação do TT é considerado positivo quando for ≥ 10 mm e para pacientes HIV- positivo quando esta for pelo menos ≥ 5 mm (Dyrhol-Riise et al. 2010¹¹).

De acordo ao manual de “Técnicas de aplicação e Leitura de Provas Tuberculínica” indurações igual ou superior a 5 mm já são consideradas positivas. Além disso, o manual estabelece que não há necessidade de repetir o teste quando o resultado é igual ou superior a 10 mm (Ministério da Saúde, 2014¹²).

A resposta ao PPD é desencadeada por uma resposta do tipo tardia mediada por células aos antígenos presentes na tuberculina. A induração no local da aplicação é consequência ao processo inflamatório secundário à migração de células mononucleares previamente sensibilizadas aos antígenos de *M. tuberculosis* presentes no PPD.

Resultados falsos- positivos podem ocorrer em casos de erro na aplicação e ou leitura do TCT, reações cruzadas com micobactérias não tuberculosas (MNT), vacinação recente com BCG, entre outros. Resultados falsos- negativos também podem ocorrer em decorrência de imprecisão técnica ou armazenamento inadequado da tuberculina, assim como em pacientes imunossupressos. Os resultados falsos-negativos da prova tuberculínica são mais frequentes do que os falsos-positivos (Ministério da saúde, 2014¹²).

IV.2 Teste IGRA

QuantiFERON-TB Gold (QFT- GIT) mede o interferon gama produzido por células T após estimulação dos antígenos sintéticos específico do *M. tuberculosis*: o ESAT-6, CPF-10 e TB7.7 (PAI et al, 2014). O sangue é recolhido em 3 tubos, aproximadamente 1 mL de sangue total em cada tubo. Sendo um para controle com apenas heparina, o de controle positivo com fito hemaglutinina e o terceiro tubo contendo os antígenos específicos. Os tubos são agitados para garantir distribuição homogênea e, em seguida, incubados durante 16 a 24 horas a 37° C. Após a incubação, os tubos são centrifugados, o plasma é extraído, e os níveis de interferon gama são medidos através da técnica de ELISA. Os resultados são medidos em unidades internacionais por mililitro e devem ser relatados os valores quantitativos e a interpretação qualitativa em positivo, negativo ou indeterminado (Belknap & Daley, 2014¹³).

Atualmente dois testes IGRA estão disponíveis no mercado o QuantiFERON® TB Gold In-Tube (Cellestis Limited, Victoria, Austrália), e o (ELISpot) T-SPOT® teste de TB (T-Spot Oxford Immunotec, Reino Unido). Estes testes, que são conhecidos coletivamente como ensaios de liberação de interferon gama (IGRAs), detectam casos de infecção latente por tuberculose medindo a liberação de interferon γ (IFN) em resposta a antígenos presentes em *Mycobacterium tuberculosis*, mas não nos pacientes que foram vacinados contra o bacilo de Calmette-Guérin ou (BCG). Isso é feito por meio de enumeração de células secretoras de IFN- γ ou pela detecção e subsequente quantificação de IFN- γ , respectivamente.

IV.3 Uso do IGRA e TCT na prática clínica

Uma vez que o indivíduo é exposto ao bacilo, a infecção primária pode ser estabelecida a depender de fatores principalmente ligados ao sujeito como idade, estado imunológico entre outros. Além disso, outras variáveis como a interação dinâmica com o caso índice, incluindo infecciosidade e a natureza da exposição influenciam grandemente no curso da patogênese. Nesses casos em que se estabelece a infecção latente, a única evidência de infecção *por M. tuberculosis* pode ser um TCT positivo ou conversão do IGRA (Salgame et al. 2015¹⁴). Devido à grande possibilidade de indivíduos portadores da tuberculose latente poderem desenvolver a doença tuberculose, cada vez mais está sendo recomendado o uso do teste IGRA para triagem de pacientes suspeitos de estarem infectados pelo bacilo da tuberculose.

Esses testes estão indicados, sobretudo para pacientes que vão utilizar inibidores de fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e para pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), pois, possuem alto risco de progressão de TL para a tuberculose doença e, portanto, se constituem então em importantes grupos para o rastreio de TL.

Como foi relatado anteriormente, um resultado TCT ou IGRA positivo não pode distinguir TL da doença. No entanto, tanto o tamanho da reação do TCT quanto a magnitude do IGRA correlacionam-se com gradiente de carga da exposição ao *M. Tuberculosis* do caso fonte. Mais notavelmente, está estabelecido que o tamanho da induração do TCT prediz o risco de progressão para doença e há um crescente corpo de evidências mostrando que leituras quantitativas do teste IGRA estão associados com um risco aumentado de doença (Denkinger et al. 2011¹⁵).

Ainda de acordo com Denkinger et al.¹⁵ os IGRAs estão sendo usados principalmente por países com maiores rendas, os que possuem baixa prevalência, além do setor privado e em ambientes de pesquisa.

Uma meta-análise mostrou que a especificidade dos IGRAs eram de aproximadamente 98-100%, o que compara favoravelmente com a especificidade do TCT que apresentou especificidade de 88,7% (Kim et al. 2011¹⁶).

V. METODOLOGIA

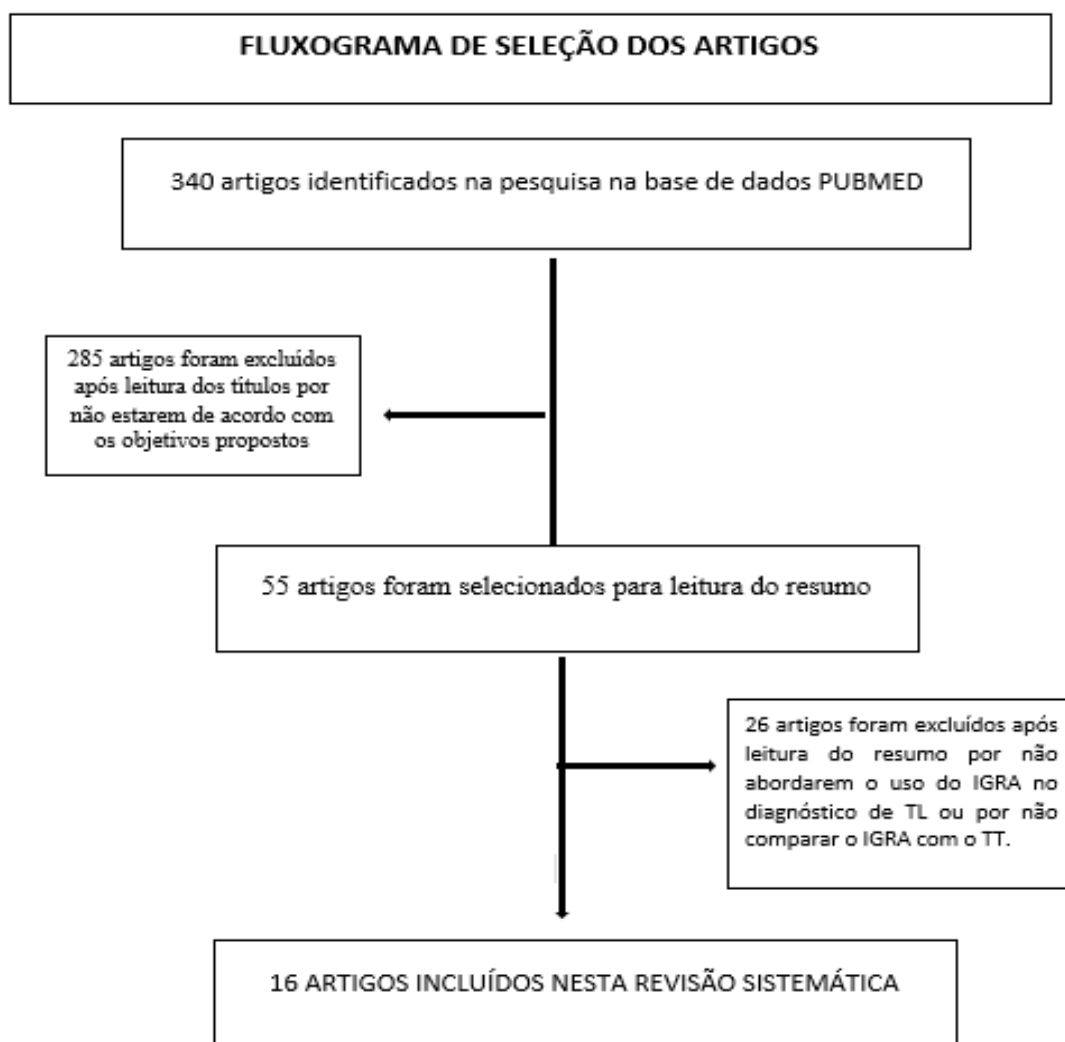
Revisão sistemática da literatura disponível, no banco de dados eletrônico do PubMed. A partir do qual foram analisados trabalhos originais e revisões da literatura na língua inglesa, que avaliassem o uso do teste IGRA na detecção da tuberculose latente. Foram excluídos trabalhos publicados em outras línguas que não a inglesa, estudos que não avaliassem o uso do IGRA para detecção de tuberculose latente, ou que comparavam o IGRA com outros testes que não o TCT e estudos que não tinham uma metodologia clara. Foram selecionados os artigos com até 10 anos de publicação, compreendendo o período de fevereiro de 2007 a março de 2016. A pesquisa foi realizada no banco de dados citado anteriormente, utilizando os seguintes descritores no idioma inglês: “igra test and latent tuberculosis”, “tuberculin skin test”, “BK” e “latent tuberculosis”, adicionando as palavras chave: “ILTB”. Os operadores booleanos “AND e OR” também foram utilizados como critérios para seleção, além da ferramenta *spicies*.

Inicialmente esta pesquisa gerou uma série de artigos, que foram selecionados ou descartados com base na leitura de seus respectivos títulos e resumos. Foram descartados artigos que não tinham relação com o objetivo da pesquisa. Posteriormente foi feita a leitura na íntegra dos artigos selecionados e uma nova seleção, onde foram descartados os artigos que não eram relevantes para o objetivo do estudo em questão.

VI. RESULTADOS

Dos 340 artigos encontrados, utilizando-se a estratégia de busca, 55 foram selecionados para leitura do resumo de acordo aos critérios de elegibilidade, 285 foram excluídos após leitura do título pois não apresentavam relação com os objetivos do estudo. Foram selecionados para leitura completa 26 artigos, sendo que desses, 16 foram selecionados para compor o trabalho. O processo de seleção e exclusão de artigos para análise, encontra-se disposto no Figura I.

Figura I – Estratégia utilizada na seleção dos estudos que foram incluídos na revisão sistemática.



Quadro I. Os dados com as principais características dos estudos encontrados encontram-se resumidos no quadro abaixo:

Autoria/ data	Grupo de comparação	Local do estudo	Metodologia	Amostra	Principais achados	Significância
Cho, et al. 2016 ¹⁷ .	Diagnosticados ILTB - pacientes com LES x Atrite Reumatoide	Departamento de Reumatologia do Hospital Universitário de Ajou-Coreia	Estudo transversal	Foram incluídos 136 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) prospectivamente para avaliar o estado de TL antes ou durante o uso de imunossuppressores. Como controles, foram incluídos retrospectivamente 68 pacientes com Artrite Reumatoide (AR).	A vacina BCG, idade e pontuação Índice de Atividade de Doença –Lúpus Eritematoso Sistêmico (SLEDAI) foram todos associados a discordância entre os dois testes. Resultados indeterminados no QTF-TB foram associados com escores SLEDAI mais elevados e maior dose de glicocorticoides.	Pontuações no SLEDAI (OR IC = 1,124, 95%: 1,016-1,244, p = 0,024) e dose de glicocorticoide (OR = 1,058, IC 95%: 1,019-1,099, p = 0,004) foram de forma significativamente associados ao número de QTF-TB indeterminado em um teste de regressão logística multivariada
Kruczak et al. 2016 ¹⁸	População variada com risco de contato por TB	Cracóvia – Polônia	Estudo de coorte	Foram selecionadas 785 pessoas sendo que destas, 145 eram desabrigadas, 171 contatos próximos, 163 contatos periódicos, e 152 profissionais de enfermagem que atendem em casa. Foram selecionados aleatoriamente 149 habitantes saudáveis da Cracóvia para servir como grupo controle.	Os resultados não permitiram se determinar se valores elevados TCT (15 mm) sempre produzirá resultados QFT-TB positivos para um determinado paciente. Os dados indicam que TCT 15 mm são sugestivos, mas não necessariamente indicativo, de ILTB.	Os níveis de IFN- γ e o diâmetro de endurecimento do TCT, foram significantes p<0,001 no coeficiente <i>spearman</i> em todos os grupos.
Gao, et al. 2015 ¹⁹	Pesquisa com população variada, de 4 diferentes regiões da zona rural da China.	China.	Pesquisa de base populacional, multicêntrico, prospectivo de coorte.	21.022 (90%) de 23.483 participantes elegíveis completou o estudo de base.	Os resultados do TCT foram afetados por vários fatores, incluindo a idade avançada e o estado da vacinação BCG. O melhor acordo entre o teste cutâneo e o teste QTF-TB variou de um TCT de cerca de 15 mm.	As taxas de positividade para o teste tuberculínico e o teste QFT-TB foram baixas em < 20 anos de idade e aumentou gradualmente com a idade (p para tendência <0 · 0001).

						As taxas de ILTB foi maior para os homens do que para as mulheres ($p < 0.0001$).
Kurti et al. 2015 ²⁰	Pacientes de três centros de referência com Doença Inflamatória Intestinal (DC X CU), foram testados com TCT e QTF-TB-TB.	Hungria.	Estudo Prospectivo	<p>Cento e sessenta e seis pacientes com moderada a grave Doença Inflamatória Intestinal foram incluídos no estudo. Todos tinham sido vacinados para BCG.</p> <p>Foram analisados os dados de 122 pacientes com Doença de Crohn (DC) e 44 pacientes com Colite Ulcerativa (CU).</p>	<p>Um TCT (com um corte de $> 15\text{mm}$) deve ser considerada para identificar pacientes em risco de TB latente.</p> <p>TCT é afetado pelo tabagismo.</p>	<p>A correlação entre TCT e IGRA foi moderada ($\text{kappa}: 0.39-0.41, p < 0.001$).</p> <p>O tabagismo foi identificado como fator de risco para TCT mas não para IGRA (+) (OR: 2.70- 5,02, $p < 0,01$).</p>
Ferreira et al. 2015 ³ .	Pacientes contactantes de caso índice de TB, avaliação da reatividade TCT e IGRA	Hospital de referência em São Luís, Estado do Maranhão, Brasil.	Estudo analítico transversal.	As amostras foram obtidas de 60 contactantes de 48 casos índices- TB.	Os resultados deste estudo indicam que o corte de 5 milímetros exibiu maior sensibilidade, valor preditivo e acurácia.	O acordo entre o TCT e QTF-TB foi de 76,7% coeficiente Kappa = 0,5270; p valor $\leq 0,001$
Targowski, et al. 2014 ²¹	Profissionais que trabalham no instituto de medicina militar que tiveram contato com TB	Instituto Militar de Medicina (Varsóvia, Polónia).	(<i>não referido – identificado como estudo transversal</i>)	O grupo de rastreamento consistiu de 83 voluntários, que foram divididos em três grupos conforme intensidade de contato com TB.	Alterações radiológicas foram significativamente mais frequentes entre os participantes que declararam contato próximo e intenso em comparação aos que tiveram menor contato.	O QTF-TB-positivo foi a única variável estatisticamente significativa que aumentou a <i>odds ratio</i> (OR-8,3) para a presença de alterações radiológicas típicas de TB.
Metcalfe. et al. 2013 ²²	População de pessoas variadas para ILTB	Hospital Metodista Houston-EUA	Estudo de coorte	<p>O estudo incluiu 543 pessoas, sendo elas funcionários de empresas petroquímicas e indivíduos encaminhados por hospitais e médicos particulares para triagem de TL.</p> <p>Por considerar esta população de baixo</p>	<p>Identificou-se uma variabilidade substancial no resultado de QTF-TB na reanálise da mesma amostra do paciente.</p> <p>A concordância na reanálise foi considerada alta ($k=0,80$; IC= 95%).</p>	Não relatado

				risco para infecção por TB, foi realizado um algoritmo de controle de qualidade interno no qual o teste QTF-TB foi repetido utilizando o plasma restante.		
Shakak et al. 2013 ²³	Estudo com contatos domiciliares-TB comparados com controles comunitários.	Sudão	Estudo prospectivo, controlado por caso baseado na comunidade	284 voluntários foram incluídos no estudo, noventa e oito foram contatos domiciliares de 25 casos índices de TB e 186 controles comunitários.	O ensaio de liberação de IFN- γ foi mais frequentemente positivo nos comunicantes do que o TCT, um resultado que pode indicar uma sensibilidade melhor do IGRA.	TCT positivos foram significativamente diferentes nos contatos-TB em comparação com controles comunitários ($p = 0,000$). O nível médio de produção de IFN- γ também foi significativamente diferente entre os dois grupos pesquisados ($0,2 \pm 0,2$ UI / mL) ($p = 0,000$).
Bradshaw et al. 2011 ²⁴	Investigação de contactantes de um profissional de saúde que foi diagnosticado com tuberculose multirresistente.	Irlanda do Norte	Estudo de Coorte	Investigação de contato de 333 pacientes e 98 funcionários após o diagnóstico da tuberculose multi-resistente em um profissional de saúde. O rastreio dos pacientes foi efetuado por meio de um a três testes IGRA, realizado no intervalo de seis a oito semanas.	O aumento da idade conferiu risco significativo de teste IGRA +, $P = 0,003$, o qual foi ainda apoiada por um teste de tendência ($P = <0,0005$). Não houve casos de TB ativa apesar de dois anos de monitoramento ativo e rastreio de pessoas IGRA positivas.	O aumento da idade foi a única variável que conferiu risco significativo de teste IGRA +, $P = 0,003$
Caglayan et al. 2011 ²⁵	População vulnerável (profissionais de saúde que trabalham em hospital de doenças torácicas)	Hospital de Treinamento Investigação e Cirurgia de Doenças Torácicas em Heybeliada – Turquia	Estudo observacional, prospectivo, transversal	O estudo incluiu 78 profissionais de saúde que trabalham no hospital. Profissionais com tuberculose ativa, imunodeficiência ou desnutrição não foram incluídos.	QTF-TB supera algumas das insuficiências do TCT, como a necessidade de visitas de retorno, variabilidade de leitor, reatividade cruzada com BCG e	Houve uma relação estatisticamente significativa entre o diâmetro da induração do TCT com o número de cicatriz BCG ($p < 0,01$). E entre

					infecção por MNT.	entre o diâmetro do TCT com resultados QTF-TB (p <0,01).
Mahan et al. 2011 ²⁶	Avaliou-se pessoas nascidas no estrangeiro vacinadas com BCG	Clínica Cuyahoga County TB no MetroHealth Medical Center, em Cleveland- Estados Unidos	Estudo retrospectivo que comparou TCT(≥10 mm X QTF-TB	Avaliou-se retrospectivamente 318 pessoas idade ≥18 anos, com a vacina BCG anterior e reação TCT (≥10 mm), afim de verificar a concordância entre o QFT e TCT. O estudo buscou relacionar o tamanho da induração do TCT em pessoas vacinadas com BCG, com a probabilidade de ter TL utilizando o ensaio QTF-TB como padrão ouro.	137 (43,4%) de 316 pessoas tiveram QTF-TB(+). Idade mais elevada foi associada a maior probabilidade de ter ILTB. Pessoas de países com alta prevalência de TB ≥100 / 100 000) e recém chegadas (≤5 anos) eram mais propensos a ter uma verdadeira TL.	O aumento da idade e menor tempo de permanência nos EUA foram ambos associados com uma maior probabilidade de ter um IGRA positivo (P < 0,05). O número de QTF-TB "positivos" aumentou de forma significativa com redução do corte para ≥0.1 UI / mL, quando todas as pessoas com um TCT positivo (≥10 mm) eram agrupados, mas este aumento não foi significativo quando avaliado por categorias de tamanho TCT.
Dyrhol-Riise, A. M. et al 2010 ²⁷	Pessoas encaminhadas para avaliação médica de TB latente ou ativa com base em um TCT positivo e / ou suspeita de exposição de TB foram testadas com QTF-TB-TB.	Hospital Universitário Haukeland, Bergen,- Noruega	Estudo longitudinal	Avaliou-se o desempenho do ensaio QTF-TB como teste de diagnóstico e de acompanhamento da terapia preventiva TB em pacientes ambulatoriais de um país de baixa endemicidade TB.	Terapia preventiva com isoniazida e rifampicina por três meses foi iniciado em 57 pessoas com suspeita de TL. O efeito de três meses de tratamento padrão-TB preventiva em QTF-TB (+) foi apenas modesto. Pois 85% continuaram positivo após um ano da terapia.	A percentagem de testes positivos QTF-TB foi maior em pessoas com TCT ≥ 15 mm (47,5%) e este foi significativa em comparação com os grupos com TCT de 11-14 mm, 6-10 mm e <6 mm (p <0,001)
Nienhaus et al. 2008 ²⁸	População de contatos TB e trabalhadores da saúde que	Alemanha	Análise combinada	Análise de duas populações (1.040) de pessoas saudáveis, 601 eram	A vacina BCG anterior e nascimento no exterior, aumentou a probabilidade de	Prevalência de TL aumentou com a idade, para QTF-TB (teste de

	eram rotineiramente rastreados para TB			parte da população de contatos e 432 trabalhadores da saúde. Devido a resultados indeterminados no IGRA, 7 pessoas foram excluídas da análise.	discordância TCT + / QFT- com OR de 8,6 e 4,1, respectivamente, considerados estatisticamente significativa.	tendência p <0,005)
Choi et al. 2008 ²⁹	Profissionais de saúde com exposição direta à pacientes com TB.	Hospital Universitário da Universidade Chung-Ang e na Coreia do Sul.	Estudo transversal que avaliou TCT X QTF-TB	Realizado com profissionais de saúde (84) que trabalharam diretamente com pacientes com TB. O estudo objetivou avaliar a concordância dos dois testes, e verificar a influência do TCT, nos valores IGRA. Foi realizado o IGRA e em seguida TCT. E 2-4 semanas depois repetido o IGRA.	O resultado TCT foi positiva em 36 (42,7%) dos 82 participantes e o ensaio IFN- γ foi positivo em 16 (19,5%) dos 82. O acordo global entre os dois testes foi de 67,5% ($\kappa = 0,31$; 95% intervalo de confiança, 0,22-0,40).	Os níveis de IFN- γ após TCT, foram aumentadas significativamente 0,05-0,19 (p = 0,01) no grupo TCT positivo.
Luetkemeyer et al. 2007 ³⁰	Pessoas maiores de idade cronicamente infectadas pelo HIV.	Hospital Geral de San Francisco Califórnia - EUA.	Estudo de Coorte que comparou o QTF-TB X TCT no diagnóstico de ILTB	Os indivíduos foram recrutados de duas estabelecidas coortes em San Francisco. Composto por 294 indivíduos adultos cronicamente infectadas pelo HIV.	Excluindo os resultados de QFT indeterminados, o acordo global entre TCT e QFT foi de 89,3%. Semelhante a TCT QFT pode ser menos sensível na doença avançada por HIV. Resultados indeterminados foi mais frequentes em indivíduos com CD4 + menor que 100 (16,1%), mas não diferiu naqueles com CD4 + entre 100 a 350.	167 (85,2%) de 196 indivíduos foram concordantes em seus resultados negativos e 8 (4,1%) foram concordantes em seus resultados positivos, por uma concordância global de 89,3% (kappa = 0,37, p \leq 0,001).

Franken, et al. 2007 ³¹	Militares das Forças Armadas (militares recém-chegados de missões e recrutas (controles)). Comparando o TCT X IGRA no diagnóstico de ILTB.	Holanda	Estudo observacional, prospectivo, transversal	Comparou-se o TCT com QTF-TB para a detecção de ILTB em militares das Forças Armadas holandesas. Foram incluídos 674 empregados. Seis semanas após retornarem de missões militares em uma área endêmica para TB. Como controles foram incluídos, 171 recrutas.	Usando ≥ 10 mm e ≥ 15 mm, como pontos de corte TCT, 139/676 (20,6%) e 51/676 (7,5%) pacientes, respectivamente, foram positivos pelo TCT. Verificou-se que resultado TCT positivo foi significativamente menos frequentemente associado com um resultado QTF-TB positivo entre os indivíduos que retornaram de missões do que entre os recrutas.	Entre os recrutas com ≥ 10 mm (4/9) 44,4% dos recrutas foram positivos pelo QTF-TB em comparação com 11,5% (15/130) dos participantes que retornam de missões ($P < 0,001$). Entre os indivíduos com resultados TCT ≥ 15 mm, 25% dos recrutas tiveram resultados positivos concordantes em comparação com 19% dos indivíduos após as missões ($P < 0,001$).
Mazurek et al. 2007	Recrutas da Marinha foram testados para a infecção por <i>M. tuberculosis</i> utilizando o TST, QFT e QFT-G.	EUA	Um estudo de comparação transversal	856 recrutas da Marinha foram testados para avaliar se estavam com infecção por <i>M. tuberculosis</i> utilizando o TST, QFT e QFT-G.	Recrutas que nasceram em países com alta prevalência de TB foram 26-40 vezes mais propensos a ter resultados discordantes envolvendo um resultado positivo TCT e um resultado em um dos Igras negativo do que os recrutas nascidos em países com baixa prevalência de TB.	A resposta ao TCT (ou seja, induração > 0 mm) foi observada com maior frequência em recrutas com maior risco de exposição a <i>M. tuberculosis</i> do que em recrutas com baixo risco de exposição (12,9% vs 2,9%, $P < 0,001$).

No quadro II encontra-se a lista de alguns aspectos do diagnóstico de infecção latente pelo *M. tuberculosis*, considerando-se as vantagens, desvantagens, facilidades e dificuldades, dos testes disponíveis comercialmente. No Brasil se realiza diagnóstico atualmente *in vivo*, com o teste cutâneo tuberculínico (TCT) com o reagente: Derivado Proteico Purificado - PPD. e o teste mais moderno, liberado recentemente de uso *in vitro*, conhecido como IGRA, do acrônimo da língua inglesa: *Interferon Gamma Release Assay*, (comercialmente disponível

como quantiferon para tuberculose nos kits: (QTF-TB in tube e ELISA) que no Brasil está sendo usado nos centros de pesquisas e pelas instituições particulares.

QUADRO II. Aspectos críticos, considerações práticas e técnicos dos testes usados atualmente no diagnóstico da infecção latente ou tuberculose latente humana no Brasil e no mundo.

Parâmetros de vantagens, desvantagens, facilidades e dificuldades de uso do teste	Ensaio de Liberação de Interferon gama, (comercialmente disponível como quantiferon para tuberculose (nos kits QTF-TB in tube e ELISA).	O teste cutâneo tuberculínico (TCT) com o reagente: Derivado Protéico Purificado - PPD. PPD - RT 23 (aplicado na dose de duas unidades de tuberculina (2UT).
Especificidade dos Reagentes usados nos testes - Cruza com BCG (?)	Antígenos ESAT-6, CFP-10 e TB7.7. Não cruza com BCG (Gao et al. 2015 ¹⁹).	Antígenos a partir da fração protéica de baixo peso molecular composto de 200 proteínas obtidas de culturas do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Pode cruzar com BCG (Gao et al. 2015 ¹⁹).
Prática e técnica de execução.	OBJETIVIDADE, apesar da padronização e explicação do kit diagnóstico há necessidade de cuidado especial nas etapas. Execução Metodológica - incubação do sangue em tubos, realização do teste imunoenzimático (ELISA), Especialidade e formação na área e a necessidade de leitor de ELISA.	SUBJETIVIDADE decorrente da dificuldade de obtenção da dose padronizada e das dificuldades de aplicação subcutânea correta e da demarcação identificação da reação para correta leitura.
Incomodo de tempo com retorno do paciente para leitura	Não há necessidade.	Sim. É necessário, depois de 48-72-96 horas após aplicação. (Kurti et al. 2015 ²⁰)
Incomodo e desconforto físico do paciente	Não há. Somente uma agulhada no primeiro momento, para coleta de sangue.	Incomodo e desconforto na reação - teste <i>in vivo</i> no paciente
Efeito “booster”	Não. Pode-se repetir sem risco	Sim. Não se pode repetir o teste sem deixar intervalo de tempo, para evitar sensibilização pela aplicação do PPD

Tempo de realização para resultado do teste	Curto período de tempo 30 horas	48 até 96 horas (Kurti et al. 2015 ²⁰)
Aplicação e execução técnica em número de rendimento prático diário	Coleta de sangue incubação de várias amostras simultaneamente para o teste <i>in vitro</i> e posteriormente acúmulo para leitura e revelação simultânea por teste imunoenzimático com possibilidade de semi-automação da leitura. Desvantagem - acumular testes para realização da placa e melhor aproveitamento do kit referente ao custo benefício do valor e limite de reações.	Aplicação individual e leitura por medição da induração realizada de cada paciente individualmente.
Custo considerando	Alto (_20_ US\$ / paciente) (Shakak et al. 2013 ²³).	Baixo (_2_ US\$ / paciente) (Shakak et al. 2013 ²³).
Acondicionamento dos kits	Caixa grande	Tubo pequeno do PPD

VI.1. Resumo dos Artigos Incluídos na Análise Quantitativa por Tipo de Estudo

Dos 16 artigos selecionados, quatro eram estudo transversal, cinco estudos de coorte, três estudos prospectivos, um estudo retrospectivo, e um análise combinada. Desses, cinco foram realizados com trabalhadores da saúde, um com militares das forças armadas, sete com indivíduos que tinham tido contato próximo de paciente com TB, ou que teve risco de TB latente, três estudos com pacientes imunossupressos, sendo que um foi com pacientes que iriam fazer uso terapêutico de anti-TNF α .

VI.2. Estudos Transversais

Cho et al.¹⁷ realizaram um estudo com 136 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) para avaliar o estado de TL antes ou durante o uso de imunossupressores. Como controles, foram incluídos retrospectivamente 68 pacientes com Artrite Reumatóide antes de serem submetidos ao tratamento com um agente anti-TNF- α . Dois casos foram excluídos porque os pacientes tiveram TB pulmonar ativos. O acordo entre o TCT e QTF-TB foi avaliado usando kappa (κ), com um $\kappa > 0,75$ representando uma excelente concordância, 0,4-0,75 representando

boa concordância, e $<0,4$ representando baixa concordância. Os fatores associados com resultados discordantes entre o TCT e ensaio QFT no LES, e aqueles associados com resultados indeterminados no ensaio QFT-TB, foram avaliados por análise de regressão logística múltipla.

O TCT foi positivo em 23 pacientes com LES (16,9%) e 14 pacientes com AR (21,2%). O ensaio QFT-TB foi positivo em 26 pacientes com LES (19,1%) e 12 pacientes com AR (18,2%), e indeterminada em 23 pacientes com LES (16,9%) e 10 pacientes com AR (15,2%). No total, 115 pacientes com LES (84,6%) e 52 pacientes com AR (78,8%) mostraram concordância entre o TCT e ensaio QFT-TB. Entre um total de 21 pacientes com LES com resultados discordantes, oito pacientes (5,9%) tiveram um TCT positivo e resultado QFT-TB negativo. 13 pacientes tiveram uma TCT negativo e QFT-TB positivo. A prevalência de LTBI foi de 26,5% em pacientes com LES e de 30,3% em pacientes com AR. o grau de concordância entre o TST e ensaio QFT-TB em pacientes com LES foi próximo (83,09%, $\kappa = 0,428$, $p \leq 0,001$).

Os autores relatam que houve várias limitações nesse estudo, entre eles o tamanho da amostra que foi relativamente pequeno para a identificação de diferenças entre os dois grupos, lugar do estudo por ter sido realizado em um único centro de referência, onde a vacinação com BCG é obrigatória e a carga TB no País é considerado intermediário (86/ 100.000). Além da vacina BCG, idade e pontuação índice de atividade de doença – lúpus eritematoso sistêmico (SLEDAI) foram todos associados a discordância entre os dois testes. Resultados indeterminados no ensaio QFT-TB foram associados com escores SLEDAI mais elevados e maior dose de glicocorticoides.

Ferreira et al.³ realizaram um estudo analítico transversal com contatos de pacientes com TB pulmonares bacilíferos, atendidos no hospital de referência em São Luís, Estado do Maranhão, Brasil. As amostras foram obtidas a partir dos contatos de 48 casos índices identificados por meio do livro de registro de laboratório entre 2012 e 2013. Todos os pacientes com TB pulmonar ativa e baciloscopia positivos foram considerados como casos índices. O estudo incluiu todos os contatos domiciliares assintomáticos com idade superior a 18 anos de ambos os sexos, sem história de TB ou tratamento prévio com Isoniazida.

Dos 60 contatos avaliados (75%) era do sexo feminino com idade média de 37 anos ($\pm 12,18$); 35% eram parceiros do caso índice; 88,3% tiveram contato domiciliar com o caso índice;

58,3% dormiam no mesmo quarto com o caso índice; 86,7% tinham apenas uma cicatriz de BCG enquanto o restante (13,3%) não tinha nenhuma.

O melhor ponto de corte foi 5 mm, com sensibilidade de 67,9%, especificidade 84,4%, VPP 79,1% e VPN 75% e acurácia de 76,7%. Dos 60 contatos, 46,7% foram QTF-TB +, e 40% eram do TCT positivo. A concordância entre o TCT e QTF-TB foi de 76,7% (coeficiente Kappa = 0,5270; $p \leq 0,001$).

Os autores trazem como limitação do estudo não ter sido repetida oito semanas depois o TCT nos contatos que tiveram o TCT ≤ 5 mm endurecimento, já que contatos inicialmente negativos podem apresentar um aumento de 10 mm comparado com os primeiros resultados, o que poderia explicar os resultados positivos obtidos usando IGRA e os resultados TCT negativos. Uma limitação adicional é o pequeno tamanho da amostra.

Targowski et al.²¹ realizaram um estudo no Instituto Militar de Medicina em Varsóvia na Polónia, sobre a utilidade do TCT e o QTF-TB como preditores de alterações radiológicas após contato com tuberculose. O grupo de rastreamento consistiu de 363 voluntários que trabalhavam no referido instituto. Desses, 83 foram recrutados. Nenhum dos recrutados recebeu profilaxia para tuberculose antes do estudo, e todos tinham sido vacinados com BCG. O período médio de emprego nas unidades de saúde foi de 18,8.

Resultados positivos do TCT foram relatados em 72 (86,8%) participantes, enquanto QTF-TB positivos foram observadas em 27 (32,5%) casos. O resultado QTF-TB positivo na análise log-linear foi o único fator preditivo relevante do risco de achados radiológicos específicos para tuberculose anterior muitos anos após a exposição (OR = 8,3; $p = 0,005$). QTF positivo foi associado com uma relação de 8,3 vezes de maior probabilidade de lesões clinicamente silenciosa no parênquima pulmonar sugestivos de tuberculose pulmonar anterior em indivíduos assintomáticos. Lesões específicas para tuberculose anterior foram observadas em 21,7% dos participantes, os quais haviam sido expostos ao TB mais do que 10 anos antes. Alterações radiológicas foram significativamente mais frequentes entre os participantes que declararam contato próximo e intenso com pacientes com tuberculose em comparação aos que tiveram menor contato.

Choi et al.²⁹ conduziram um estudo transversal no Hospital da Universidade Chung-Ang na Coreia do Sul, participaram da pesquisa 84 profissionais de saúde que trabalhavam diretamente com pacientes com TB. O objetivo foi avaliar a concordância dos dois testes, e verificar a influência do TCT, nos valores do IGRA. Foram realizados o IGRA e o TCT, sendo que o primeiro foi repetido entre 2 a 4 semanas após o TCT. 36 de 82 participantes (42,7%) apresentaram resultado TCT positivo, enquanto que 16 de 82 (19,5%) tiveram resultados positivos no IGRA.

Os dados sobre o acordo entre o TCT e o do ensaio de IFN- γ estavam disponíveis para 80 participantes. Entre estes, 39 (49%) tiveram resultados positivos em um dos testes, e 13 participantes (16%) tiveram resultados positivos nos dois testes. O acordo global foi de 67,5% ($\kappa = 0,31$; 95% IC 0,22-0,40). Com um corte para o endurecimento do TCT em 15 mm, o acordo global foi de 72,5% ($\kappa = 0,33$; IC 95%, 0,22-0,44).

Verificou-se que o nível de IFN- γ aumentou de forma significativa entre os indivíduos TCT-positivos quando o ensaio de IFN- γ foi realizado 2 a 4 semanas após o TCT. O nível de IFN- γ não foi influenciada pelo TCT entre indivíduos TCT-negativo.

VI.3. Estudos de coorte

Kruczak et al.¹⁸, investigaram a ILTB usando o teste QTF-TB em quatro grupos de risco: 145 pessoas desabrigadas, 171 contatos próximos, 163 contatos periódicos, e 152 profissionais de enfermagem que atendem em *home care*. Foram selecionados aleatoriamente 149 habitantes saudáveis da Cracóvia para servir como grupo controle. No total, 785 pessoas foram testadas. Eles verificaram que quando considerado um resultado positivo como um diâmetro igual ou maior que 15 mm no TCT a frequência de resultados positivos foi semelhante ao do teste QTF-TB. A maioria dos resultados discordantes foram TCT positivo / QFT negativo, o que pode ser explicado pela influência de múltiplas vacinas de BCG no resultado TCT. Os resultados não permitiram determinar se valores elevados TCT (15 mm) sempre produzirá resultados QTF-TB positivo para um determinado paciente. Os dados indicam que TCT 15 mm são sugestivos, mas não necessariamente indicativo, de ILTB.

Bradshaw et al.²⁴, em junho de 2007, realizaram uma extensa investigação de triagem de contato que tiveram risco de transmissão do TB em um hospital na Irlanda do Norte após o diagnóstico de TB pulmonar multidroga resistente (MDR-TB) em um profissional de saúde. A investigação de contato foi feita usando QTF-TB, para testar 333 pacientes e 98 funcionários. O rastreio dos pacientes foi efetuado por meio de um a três testes IGRA, realizado no intervalo de seis a oito semanas. Os pacientes cujo teste inicial o resultado foi indeterminado, mas o segundo teste deu negativo, considerou-se como não infectado e nenhuma outra ação foi tomada.

Noventa e oito funcionários identificados a partir de rotações de turno como tendo estado em contato com o caso índice foram rastreados por um teste IGRA e os que tinham menos de 36 anos e sem histórico de BCG, foi realizado TCT. Entre 333 pacientes, 30 (9,01%) tiveram um teste IGRA positivo, e 41 (12,31%) tiveram um resultado indeterminado, enquanto que sete dos 98 funcionários testados foram positivos e um tinha um teste indeterminado. A idade média dos pacientes era de 65 anos e a idade média dos funcionários foi inferior 41 anos.

Apenas um paciente com IGRA negativo converteu para IGRA positivo, no entanto, posteriormente foi revertido. Este paciente teve exposição por 4 dias com o caso índice. Depois de ter sido ajustada para sexo, dias de exposição com o caso índice e imunossupressão, a idade foi a única variável significativa (OR 4,74, 95% de intervalo de confiança 1,84-12,25, $p = 0,001$) realizado por meio de análise regressão logística multivariada.

Quarenta e três por cento (3/7) dos IGRA positivo entre os funcionários, eram conhecidos por ter tido contato anterior com um caso de TB em comparação com os 18% do pessoal que apresentaram resultados negativos, no entanto, este não foi estatisticamente significativa (OR 3,33, CI 0. 68-16,36, $p = 0,139$).

As maiores limitações deste estudo segundo aos autores, refletem as dificuldades envolvidas na realização de investigação em uma grande escala de triagem de contatos com base em uma população dinâmica. O pequeno número de indivíduos IGRA positivos também limita a capacidade deste estudo para detectar os fatores associados à infecção latente. A ausência de casos de TB nesta coorte e a associação com o aumento da idade sugeriria que o tratamento universal de contatos casuais com resultado IGRA positivo, especialmente entre contatos mais velhos pode não ser apropriado. A mais ampla variação foi observada em leituras IGRA de indivíduos que tiveram múltiplas leituras. Flutuação e reversão dos resultados positivos perto do

ponto de corte significa que os resultados positivos devem, pelo menos, ser interpretados com cautela (Bradshaw et al. 2011²⁴).

Luetkemeyer et al.³⁰, realizaram um estudo de coorte no Hospital Geral de San Francisco Califórnia -EUA. Os indivíduos foram recrutados de duas estabelecidas coortes em San Francisco. Composto por 294 indivíduos adultos cronicamente infectados pelo HIV. Teste QTF-TB produziu resultados positivos em 8,5% (25/294) dos indivíduos, resultados negativos em 86,4% (254/294) e os resultados indeterminados em 5,1% (15/294).

A contagem das células CD 4+ foi correlacionada com maior libertação de IFN em resposta a antígenos de tuberculose. Excluindo os pacientes com QTF-TB e TCT indeterminados, 197 indivíduos tinham TCT e QTF-TB válidos, destes, 167 (85,2%) foram concordantes em seus resultados negativos e 8 (4,1%) foram concordantes com resultados positivos, por uma concordância global de 89,3% ($kappa = 0,37$, $p \leq 0,001$). Resultados discordantes TCT + / QTF-TB- foram encontrados em 5,1% (10/196) dos indivíduos e TCT- / QTF-TB + em 5,6% (11/196) dos indivíduos.

Semelhante a TCT, QTF-TB pode ser menos sensível na doença avançada por HIV. Resultados indeterminados foi mais frequente em indivíduos com CD4 + de menos de 100 células / mm³ (16,1%), mas não diferiu naqueles com CD4 + contagem de 100 a 350 e maior que 350 células (3,6% vs 3,9%), respectivamente.

VI.4. Estudos Prospectivos

Gao et al.¹⁹, realizaram uma pesquisa de base populacional, multicêntrico, na China, com pessoas de 5 diferentes regiões da zona rural. Encontraram que a concordância entre o teste tuberculínico e QTF-TB foi apenas moderada, 16 520 (81%) dos 20 380 participantes com resultados válidos mostrando concordância e um coeficiente kappa de 0.485 (95% CI 0,471-0,498). 2933/ 5780 participantes que tinham TCT + também tiveram testes QTF-TB positivos, enquanto que 2.933 (74%) dos 3946 participantes QTF-TB positivos também foram TCT +.

A concordância entre o teste tuberculínico e QTF-TB em pacientes com menos de 50 anos foi maior nos participantes sem cicatriz BCG do que naqueles com cicatriz. Os resultados do teste

tuberculínico foram afetados por vários fatores, incluindo a idade avançada e o estado da vacinação BCG. O melhor acordo entre o teste cutâneo e o teste QTF-TB variou de um TCT de cerca de 15 mm, para pessoas de 40 anos a um corte de 10 mm para pessoas com mais de 60 anos. Embora relatem que a população desse estudo não seja representativa do país, os autores argumentam que a incidência de TB na China pode está superestimada.

Kurti et al.²⁰, realizaram um estudo na Hungria com pacientes de três centros de referência que tinham Doença de Crohn (122) e outros com Colite Ulcerativa (44). De acordo aos mesmos, não houve associação entre o tipo e número de imunomoduladores (esteróides, imunossupressores, anti-TNF ou a combinação) usado ou qualquer doença características fenotípicas e o TCT ou IGRA positivos.

Os autores concluem que os testes são complementares um ao outro, que um TCT (com um corte de > 15mm) deve ser considerada para identificar pacientes em risco de TB latente. A positividade do TCT é afetada pelo tabagismo e por isso, o IGRA é o método preferido em fumantes.

Shakak et al.²³, fizeram um estudo prospectivo, controlado por caso baseada na comunidade que avaliou a prevalência de TL em uma população no Sudão usando o TCT e o IGRA. Os níveis de IFN- γ e TCT foram comparados usando student *t*-test, Qui-quadrado e coeficiente Kappa. Teste de correlação de Pearson foi utilizado para comparar TCT e IFN- γ .

Um total de 284 voluntários foram incluídos no estudo, 98 foram contatos comunicantes de 25 casos índices de tuberculose e 186 foram controles comunitários, com uma relação homem: mulher de 1: 4. Todos os voluntários apresentavam história de vacinação com BCG, que foi confirmada na maioria (> 85%) pela presença de uma cicatriz.

Sessenta por cento dos comunicantes tiveram TCT endurecimento <5 mm, em comparação com 83% dos controles. Endurecimento ≥ 10 mm foram vistos mais frequentemente entre comunicantes (25,5%) em comparação com controles (9%). O ensaio de liberação de IFN- γ foi mais frequentemente positivo nos comunicantes do que o TCT, um resultado que pode indicar uma sensibilidade melhor. Houve uma pequena correlação entre TCT e o IGRA. Este estudo mostrou que a positividade de IGRA e o TCT foi associada com exposição próxima a casos

índices, como evidenciados pelas diferenças significativas na reatividade dos testes de liberação de IFN-gama / TCT entre comunicantes e controles.

Caglayan et al.²⁵, fizeram um estudo observacional, prospectivo, no Hospital Heybeliada durante o ano de 2005. O estudo incluiu 78 profissionais de saúde que se voluntariaram para participar da pesquisa. Profissionais com tuberculose ativa, imunodeficiência ou desnutrição não foram incluídos.

A relação entre o número de cicatrizes de BCG e o diâmetro do TCT, foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$). A concordância entre os resultados dos dois testes foi moderada ($k: 0,346$). Não havia uma relação estatisticamente significativa entre o resultado do TCT e tempo de serviço na profissão de cuidados de saúde ($p > 0,05$). No entanto, é estatisticamente significativa a relação entre anos de serviço na profissão e a positividade do QTF-TB ($p < 0,05$).

Nesse estudo houve uma relação estatisticamente significativa entre o número de cicatrizes de BCG e o diâmetro do TCT. O QTF-TB supera algumas das insuficiências do TCT, como a necessidade de visitas de retorno, variabilidade de leitor, reatividade cruzada com a vacina BCG e infecção por MNT (Caglayan et al. 2011).

Franken, et al.³¹, fizeram um estudo observacional, prospectivo, que comparou o TCT com QTF-TB, para a detecção de ILTB em militares das Forças Armadas Holandesa. Foram incluídos 909 empregados, destes 674 eram recém-chegados de missões militares em área de elevada endemicidade de TB, e 171 eram recrutas que compuseram o grupo controle. Resultados para ambos os testes estavam disponíveis para 676 pacientes, 20,6% dos quais tinham um TCT positivo em um corte de ≥ 10 mm e 3,1% tinham um resultado positivo QTF-TB. O TCT não foi realizado em 163 indivíduos, 128 dos quais eram vacinados com BCG, enquanto 35 foram conhecidos por terem conversões TCT anteriores. Resultados QTF-TB positivos foram obtidos em 33/909 (3,6%) participantes. Destes 5/171 eram recrutas, e destes, dois já haviam sido tratados para a TB. Usando ≥ 10 mm e ≥ 15 mm, como pontos de corte para TCT, 139/676 (20,6%) e 51/676 (7,5%) pacientes, respectivamente, foram positivos pelo TCT. O acordo global entre TCT e QTF-TB foi de 82% ($\kappa = 0,19$). Ao usar 15 mm como ponto de corte, o acordo foi de 92% ($\kappa = 0,24$).

Resultado TCT positivo foi significativamente menos frequentemente associado com um resultado QTF-TB positivo entre os indivíduos que retornaram de missões do que entre os recrutas. Isto sugere que os resultados falso-positivos do TCT são frequentes após as missões. Pois, o TCT pode ser influenciado por bactéria não tuberculosas, contribuindo, portanto para resultados falsos-positivos. Neste cenário, QTF-TB poderia orientar o tratamento mais direcionado dos indivíduos com ILTB verdadeira (Franken, et al. 2007).

VI.5. Estudo Retrospectivo

Mahan et al.²⁶, realizaram um estudo retrospectivo em série de casos nos EUA com 316 imigrantes, e verificaram que o aumento da idade e um tempo mais curto nos Estados Unidos foram associados com uma maior probabilidade de ter IGRA + quando avaliados como variáveis contínuas ($P < 0,05$ por ambas análises uni e multivariada). Idade mais elevada foi associada a maior probabilidade de ter ILTB. Pessoas de países com alta prevalência de TB ($\geq 100 / 100\ 000$) e recém-chegadas (≤ 5 anos) eram mais propensas a ter uma verdadeira TL. Segundo eles, TCT positivo após muitos anos da vacinação é mais provavelmente uma infecção verdadeira. Os autores sugerem uma abordagem em duas etapas para os pacientes em risco de reativação de infecção por TB, quando o TCT for positivo, realizar o IGRA em seguida.

VI.6. Estudo Longitudinal

Dyrhol-Riise et al.²⁷, realizaram uma pesquisa no Hospital Universitário Haukel e Bergen, que avaliou o desempenho do ensaio QTF-TB como teste de diagnóstico e de acompanhamento da terapia preventiva TB em pacientes ambulatoriais de um país de baixa endemicidade. A percentagem de testes positivos QTF-TB foi maior em pessoas com TCT ≥ 15 mm (47,5%) e este foi significativa em comparação com os grupos com TCT de 11-14 mm, 6-10 mm e < 6 mm ($p < 0,001$).

O efeito do tratamento TB preventiva, por três meses em pacientes QTF-TB positivo foi apenas modesto. Pois 85% continuaram positivo após um ano da terapia.

VI. 7. Análise Combinada

Nienhaus et al.²⁸, fizeram uma análise combinada de duas populações saudáveis, com um total de 1.040 pessoas, realizada na Alemanha. Ambos utilizaram o mesmo protocolo do estudo e foram realizados pelos mesmos investigadores principais. Devido a resultados indeterminados no IGRA, 7 pessoas foram excluídas da análise. Das 1.033 restantes 601 eram parte da população de contatos e 432 eram trabalhadores da saúde.

O teste de Pearson qui-quadrado foi usado para comparar as frequências dos resultados dos testes entre os diferentes grupos de participantes, uma vez que não há um padrão ouro para diagnóstico de ILTB. Valores $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Valores de concordância e Kappa foram calculados para os testes com diferentes pontos de corte. Dos participantes, 30,1% tinham um diâmetro de endurecimento no TCT > 5 mm e 18,5% tinham um diâmetro de 10 mm ou mais. O QFT foi positivo em 9,7%. Para 5 participantes nascidos na Alemanha e não vacinadas com BCG, o diâmetro endurecimento no TCT foi ≥ 15 mm. Todos estes tinham um QTF-TB positivo. *Kappa* foi influenciada pela vacinação BCG e pelo local de nascimento.

Acordo entre QTF-TB e TCT foi melhor com um diâmetro do TCT de pelo menos 15 mm como ponto de corte (89,8%). A vacina BCG anterior e nascimento no exterior, aumentou a probabilidade de discordância TCT + / QTF-TB - com OR de 8,6 e 4,1, respectivamente considerados estatisticamente significativos. O OR para a vacina BCG foi de 5,1 (IC 95% 3,51-7,33) no TCT enquanto o QTF-TB não foi afetado pela vacinação (OR 1,1; IC 95% 0,71-1,68). Observou discordância em 34 (3,3%) participantes TST- / QTF +. Os autores trazem como limitação para o estudo o fato de não terem tido nenhuma informação sobre a idade no momento da vacinação, a revacinação ou exposição a micobactérias não tuberculosas (MNT). Por isso, não foram capazes de analisar a influência desses fatores no TCT.

Verificou-se que o nível de IFN- γ foi aumentado de forma significativa entre os indivíduos TCT-positivos quando o ensaio de IFN- γ foi realizada 2 a 4 semanas após a TCT. O nível de IFN- γ não foi influenciada pelo TCT entre indivíduos TCT negativo.

VII. DISCUSSÃO

Dos artigos selecionados, cinco foram realizados com trabalhadores da saúde, um com militares das forças armadas, sete com indivíduos que tinham tido contato próximo com pacientes com TB, ou que tinham risco de conhecido para TL, três estudos com pacientes imunossuprimidos sendo que um foi com pacientes que iriam fazer uso terapêutico de anti-TNF α .

Este estudo buscou avaliar a utilização do teste IGRA no diagnóstico de TL, que é definida como uma infecção por *M. tuberculosis* com base em TCT positivo e / ou mais atualmente, por QTF-TB positivo, sem sintomas clínicos, bacteriológicos, ou radiológicas da doença. A tuberculose ainda é uma causa importante de morbidade e mortalidade em nosso país e uma das formas de controle desta doença é a identificação e tratamento precoce e correto/adequado de pessoas que possam vir a desenvolver a doença. O maior risco de tuberculose ocorre imediatamente após o contato com uma pessoa infectada, diminuindo gradualmente ao longo do tempo. A relevância deste estudo deve-se ao grande número de pessoas que são acometidas por essa infecção e ao relativo pouco conhecimento sobre o teste IGRA disponível comercialmente e já em uso no Brasil.

Em relação à positividade dos dois testes simultaneamente,^{20,24,25,27,28,31} trazem que a concordância foi maior em pessoas com TCT ≥ 15 mm, sendo considerado significativo em comparação com os grupos com menores valores no TCT. Interessante ressaltar que esta não é uma realidade brasileira, haja vista que para nós um valor ≥ 5 mm, já é considerado reator. É comumente aceito que quanto maior o diâmetro do endurecimento no TCT, mais provável é que a infecção ocorra. Kruczak et al.¹⁸ argumentam que essa concordância é esperada uma vez que são as mesmas citocinas que atuam na resposta em ambos os testes. Mas que não é possível afirmar que esse resultado seja suficiente para dizer que o paciente irá evoluir para TB doença, pois indivíduos com TCT =0 mm podem ter QTF-TB positivo tanto quanto um com TCT =20 mm (Kruczak et al.).

Em um estudo prospectivo observacional com profissionais de saúde, os autores verificaram que há uma relação significante entre o diâmetro do endurecimento do TCT e a positividade do QTF-TB. Não foi verificada relação estatisticamente significativa entre o resultado do TCT e tempo de serviço em cuidados de saúde. No entanto, houve uma relação

estatisticamente significativa entre os anos de serviço na profissão e o resultado QTF-TB positivo. A prevalência da ILTB na população estudada foi de 43% para QTF-TB e 73% segundo o TCT (Caglayan et al.²⁵). Essa discrepância dos resultados pode estar relacionada a resultados-falsos positivos no TCT, uma vez que a vacinação pode contribuir para a positividade desse teste.

Dyrhol-Riise et al.²⁷, diferente de outros estudos não encontraram relação positiva entre a proximidade e a intensidade do contato com caso índice e o aumento do risco de achados radiográficos no pulmão. Nesse mesmo estudo, cinquenta pessoas foram submetidas à terapia para TL, sendo que um ano após o final do tratamento, 84,6% permaneceram QTF-TB positivos, assim, foi considerado que o teste IGRA não é um bom método para seriar pacientes que foram submetidos a tratamento para ILTB e que, portanto, não deve ser usado como parâmetro pós-tratamento. Já os pacientes que tiveram o teste QTF-TB revertido após três meses, foram ainda negativos em 15 meses²⁷.

Em relação ao estudo de reprodutibilidade de resposta TB longitudinal em locais de baixa incidência de TB ao longo de períodos de dias para anos, Metcalfe et al.²², relatam que, assim como o seu, outros estudos demonstraram mudanças em resposta TB de 16-80% em reanálise. Por isso considerando-se o período de meses de terapia potencialmente desnecessária (e consequente risco de efeitos adversos da droga) contra a probabilidade de reativação de TB, os mesmos comentam que programas de rastreio em ambientes de baixa incidência podem optar por limitar falso-positivos ao aceitar um limiar mais elevado do que o recomendado para a positividade do teste, essa não é a nossa realidade, haja vista à grande taxa de incidência e prevalência de tuberculose em nosso meio.

Targowski, et al.²¹, em seu estudo verificaram que na sociedade polaca, devido à alta probabilidade de falsos-positivos do TCT por interações pós-vacinação, esse teste foi considerado um método de diagnóstico menos útil do que IGRA para a avaliação de TL. Em relação aos custos mais elevado do teste IGRA quando comparado ao TCT, eles argumentam que o IGRA pode ser compensador ao se pensar no gasto que o paciente terá ao ter que retornar para realizar a leitura da induração, ou quando, após o teste, o paciente não retorna para a leitura levando, por conseguinte, a perda da informação e a possibilidade, se for o caso, do diagnóstico de ILTB.

Targowski et al.²¹, e Dyrhol-Riise et al.²⁷, concordam que tanto a proximidade quanto o tempo de permanência com o caso índice contribuem para a positividade do QTF-TB, achado

também relatado por outros autores²⁵. Isso é importante, pois dá mais subsídio para a realização de busca ativa dos comunicantes próximos aos casos de TB ativa.

Kurti et al.²⁴, não verificaram associação entre a positividade dos testes e doenças inflamatórias intestinais. O que difere de outros autores que relataram que esses testes poderiam ser influenciados pela imunossupressão. Eles chamam a atenção para a associação entre tabagismo e a positividade do teste tuberculínico.

Em um estudo prospectivo realizado na Coreia¹⁷, em que se comparou o IGRA com o TCT, em pacientes com Lúpus Eritematoso sistêmico, foi encontrado uma prevalência de TL de 26,5%. O grau de concordância entre o TCT e ensaio QTF-TB em pacientes com LES foi considerado bom. Em relação aos resultados não concordantes dos testes, a análise de regressão logística múltipla revelou que tanto a vacina BCG quanto a maior idade interferem nos resultados, dado também relatados por^{19 e24}. Quanto a vacinação é sabido de sua interferência nos resultados, e em relação à idade pode ser devido a “imunossupressão” que é esperado com a o avançar da idade. Eles analisaram ainda fatores que poderiam contribuir para um IGRA indeterminado, e verificaram que pacientes que mantinham atividade de doença mais intensa, que usavam maiores quantidades de glicocorticoides, e que tinham idade mais avançada, apresentavam mais frequentemente um QTF-TB indeterminado.

Em um estudo com 294 voluntários, infectados por HIV, os autores argumentam que embora esse não possa dizer se o IGRA é capaz de substituir o TCT, eles afirmam que considerando o risco de reativação de ILTB em indivíduos infectados pelo HIV a triagem simultânea com ambos os testes é necessária para minimizar falso-negativos³⁰ e assim, evitar oportunidades perdidas para a terapia contra ILTB.

Mahan et al.²⁶ estudaram a concordância entre os dois testes em mais de 300 imigrantes de regiões de alta prevalência de TB e perceberam que quanto mais recém-chegados de seus países de origem maior é a probabilidade de ter um TCT positivo, pois consideram que a resposta imunológica à vacinação vai diminuindo ao longo dos anos. E que, por isso mesmo, pessoas imigrantes de longa data que tiverem um TCT positivo têm maior chance do teste ser um verdadeiro positivo.

Nienhaus et al.²⁸, também verificou que ser estrangeiro é um fator de risco para TL confirmados em ambos os testes, uma vez que na Alemanha a incidência e prevalência de tuberculose são baixas, ao contrário de outros países como o Brasil, que possui alta carga de TB, assim imigrantes de áreas como a nossa têm mais probabilidade de terem seus resultados positivos. A hipótese de que o TCT pode ser mais sensível a infecções anteriores enquanto o IGRA indica principalmente infecções recentes não foi evidenciada nesse estudo.

Ainda em relação a esse estudo, os autores discutem que em pessoas jovens não vacinados e improvável de ter sido exposto ao MNT, o TCT e o QFT são de qualidade comparável e o acordo entre os dois testes é acima de 95%.

Local de nascimento foi fator de risco para um TCT positivo e QFT +, bem como para TST + / discordância QFT-. Dados relatados tanto por Mahan et al.²⁶, quanto por Mazurek et al.³³).

No estudo de contato com caso índice de TB multirresistente foi verificado que entre os pacientes, o aumento da idade foi o único fator associado com a positividade do IGRA. Não houve casos de TB ativa apesar de dois anos de rastreamento e monitoramento ativo de pessoas que tiveram IGRA positivo. Esperava-se que 5% dos pacientes evoluíssem para TB doença, o que não aconteceu. Por isso pode-se inferir que os resultados positivos nesse estudo podem estar relacionados à exposição anterior a micobactérias²⁴. E que ao menos nesse caso, o não tratamento dos pacientes que tiveram diagnóstico de ILTB, foi bem acertado.

Choi, et al.²⁹, realizaram um estudo transversal com oitenta e quatro profissionais de saúde e identificaram que o nível de IFN- γ aumentou de forma significativa entre os indivíduos TCT-positivos quando o ensaio de IFN- γ foi realizada 2 a 4 semanas após o TCT. Isso ocorre devido ao fato de que tanto o TCT quanto o IGRA, estimulam as mesmas células de defesa.

Verificamos que o IGRA apresenta como maiores vantagens em relação ao teste TCT, o fato de não ser influenciado pela BCG, poder ser repetido quando conveniente, já que não precisa esperar um tempo como é o caso do TCT que só deve ser repetido após de 8-12 semanas; não é necessário que o paciente retorne à unidade de saúde para a leitura evitando, portanto, perdas em identificar possíveis candidatos à terapia. A desvantagem diz respeito ao custo, que ainda é muito elevado, principalmente para países como o nosso que tem maiores limitação nos gastos públicos.

VIII. CONCLUSÕES

1. Vários fatores afetam os resultados do teste TCT e IGRA. A prevalência da vacinação BCG é uma das principais razões que fazem com que os dois testes deem resultados discordantes, podendo resultar em resultados falsos positivos do TCT. Além disso, drogas imunossupressoras são conhecidas por causar a anérgia ao TCT (Nienhaus, 2008).
2. Verificamos que o IGRA apresenta como maiores vantagens em relação ao teste TCT, o fato de não ser influenciado pela BCG, poder ser repetido quando conveniente, não precisa que o paciente retorne à unidade de saúde para a leitura. E tem como maior desvantagem o custo que ainda é muito elevado, principalmente para países como o nosso que estão em desenvolvimento economicamente.
3. Em países com uma elevada carga de TB, o tratamento dos doentes é a principal prioridade para o controle da doença. A segunda prioridade é a identificação e tratamento de indivíduos com TL, uma vez que esta prática pode reduzir o risco de progressão para TB ativa.
4. Verificamos nessa revisão que a triagem dos contatos próximos do caso índice é necessária e que o TCT é um bom método de rastreio para TL, mas que por ser influenciado pela vacina BCG prévia e pelo estado imunológico não deve ser o método de escolha quando se tratar de pessoas com menos de 10 anos de vacinação BCG e quando tratar-se de pacientes com imunossupressão (Caglayan et al, 2011).
5. Infelizmente como chama a atenção Kruczak et al, (2016), os testes ainda são incapazes de determinar se um resultado positivo do teste IGRA é devido à presença de vida nas bactérias quiescentes no organismo, ou apenas devido a ativação de células de memória centrais, que estavam em contato com micobactérias no passado.

IX. SUMMARY

Critical Aspects of the Practical Use of the In Vitro Test for the Diagnosis of Human Tuberculosis. **Introduction:** Tuberculosis (TB) is an infectious disease that represents a serious public health problem. In 2013, according to the World Health Organization (WHO), 9 million new TB cases were recorded and 1.5 million deaths worldwide. About one-third of the global population has the latent form of infection with the Mycobacterium tuberculosis complex that is widely diffused as Koch's Bacillus (BK). In latent infection there is a risk of activation of the disease, causing the individual to become bacilliferous, thus being a BK transmitter. Diagnosis up to the last decade has been made throughout the world by tuberculin skin test (TST), an in vivo immunodiagnostic method. In 2015, however, ANVISA authorized the use of the Interferon Gamma Release Assay (IGRA) test for the diagnosis of in vitro tuberculosis in Brazil, after the first two years of research. **Objective:** To evaluate technical and practical aspects, advantages and disadvantages of IGRA tests in the diagnosis of tuberculosis / latent infection. **Methodology:** This is a systematic review on the subject. Scientific articles published in the English language, from 2007 to 2016, were available in the PubMed / MEDLINE database, with the descriptors: "igra test and latent tuberculosis", "tuberculin skin test", "BK" and "latent tuberculosis" Boolean operators "AND and OR" were used. **Results:** We initially found 340 articles that were chosen by the abstract and title and of those by the inclusion and exclusion criteria, 16 articles were selected for critical analysis. **Conclusion:** Igra has the advantage of not interfering with BCG vaccination, it does not require patient feedback for reading. It has as main fragile point the cost that is still very high in comparison with the TST.

Palavras Chave: “igra test and latent tuberculosis”, “ tuberculin test”, “BK” e “latent tuberculosis”.

X. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: [hTCTp://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnicas_aplicacao_leitura_prova_tuberculínica.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnicas_aplicacao_leitura_prova_tuberculínica.pdf)
2. Lopes, RJNS. Métodos Diagnósticos de Infecção Latente por *Mycobacterium tuberculosis*. PORTO, [Internet]. 2013[Acesso em: 07 maio 2016]; . Disponível em: [hTCTp://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/71959/2/93281.pdf](http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/71959/2/93281.pdf)
3. Ferreira TF, Matsuoka PDFS, Santos AMD & Caldas ADJM. Diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: tuberculin test versus interferon-gamma release. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. [Internet]. 2015[Acesso em: 07 maio 2016]; 48(6), 724-730. Disponível em: [hTCTp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26676497](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26676497)
4. Busatto C, Reis AJ, de Moura VAR, de Souza NL, Carneiro M, & Gonçalves PL. Tuberculose ativa versus Tuberculose Latente: uma revisão de literatura. Journal of Infection Control, [Internet]. 2016 [Acesso em: 07 jan 2017 ; 4(3).
5. Machado PC, Valimet ARM, Maciel ELN, Prado TN, Borges TS, 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. Epidemiol. Serv. Saúde. Brasília, [Internet]. 2014; dez v. 23, n. 4. Disponível em: [hTCTp://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arTCTText&pid=S167949742014000400009&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arTCTText&pid=S167949742014000400009&lng=pt&nrm=iso)
6. Abramo C, Meijgaarden KE, Garcia D, Franken KL, Klein MR, Kolk AJ, et al. Monokine induced by interferon gamma and IFN-gamma response to a fusion protein of *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6 and CFP-10 in Brazilian tuberculosis patients. *Microbes Infect.* [Internet]. 2006; 8(1):45-51. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457905002224>
7. Veronesi R., Focaccia R. Tratado de Infectologia. 3ª ed. São Paulo: Ed Atheneu; 2005.
8. Teixeira Henrique Couto, Abramo Clarice, Munk Martin Emilio. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. J. bras. pneumol. [Internet]. 2007 June [cited 2017 Jan 15] ; 33(3): 323-334. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132007000300015&lng=en

9. Abdel-Samea SA, Ismail YM, Fayed SMA, Mohamma AA. Comparative study between using QuantiFERON and tuberculin skin test in diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. [Internet]. 2013 . [Acesso em 06 de abril 2015]. , jan 62(1), 137-143 Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0422763813000162>
10. Bula do QuantiFERON--TB Gold (QFT) ELISA 07/2013. Disponível em: [hTCTp://www.quantiferon.com/irm/content/PI/QFT/2PK/PT.pdf](http://www.quantiferon.com/irm/content/PI/QFT/2PK/PT.pdf)
11. Diel R., Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. European Respiratory Journal. [Internet]. 2011 Acesso em: 07 maio 2016]; 37(1), 88-99 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030451>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, [Internet]. 2014. Disponível em: [hTCTp://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnicas_aplicacao_leitura_prova_tuberculínica.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnicas_aplicacao_leitura_prova_tuberculínica.pdf)
13. Belknap R., & Daley CL. Interferon-gamma release assays. Clinics in laboratory medicine, [Internet]. 2014 [Acesso em maio 2016] 34(2), 337-349, Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272271214000213>
14. Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection– Revisiting and revising concepts. Tuberculosis. [Internet]. 2015; 95(4), 373-384. Disponível em: [hTCTp://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472979214206792](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472979214206792)
15. Denkinger CM, Dheda K, & Pai M. Guidelines on interferon- γ release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion?. Clinical Microbiology and Infection. [Internet]. 2011 [Acesso em maio 2016]; 17(6), 806-814. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21682801>
16. Kim EY, Park MS, KimYS, Kim SK, Chang J, & Kang YA. Risk factors for false-negative results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay in non-HIV-infected patients with culture-confirmed tuberculosis. Diagnostic microbiology and infectious disease. . [Internet]. 2011 [Acesso em maio 2016]; 70(3), 324-329.

17. Cho H, Kim YW, Suh CH, Jung JY, Um YJ, Jung JH, et al. Concordance between the tuberculin skin test and interferon gamma release assay (IGRA) for diagnosing latent tuberculosis infection in patients with systemic lupus erythematosus and patient characteristics associated with an indeterminate IGRA. *Lupus*. [Internet]. 2016 [Acesso em: 07 maio 2016]; 0961203316639381. Disponível em: [hTCTp://lup.sagepub.com/content/early/2016/03/15/0961203316639381.long](http://lup.sagepub.com/content/early/2016/03/15/0961203316639381.long)
18. Kruczak K, Mastalerz L, Sladek K. Interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for diagnosing latent Mycobacterium tuberculosis infection in at-risk groups in Poland. *International journal of mycobacteriology*. [Internet]. 2016 [Acesso em: 07 maio 2016]; v. 5, n. 1, p. 27. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26927987>
19. Gao L, Lu W, Bai L, Wang X, Xu J, Catanzaro A, et al. Latent tuberculosis infection in rural China: baseline results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Inf Dis*. [Internet]. 2015 [Acesso em: 07 maio 2016]; 14:71085. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25681063>
20. Kurti Z, Lovasz BD, Gecse KB, Balint A, Farkas K, Morocza-Szabo A. et al. Tuberculin Skin Test and Quantiferon in BCG Vaccinated, Immunosuppressed Patients with Moderate-to-Severe Inflammatory Bowel Disease. *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD*. [Internet]. 2015 [Acesso em: 07 maio 2016]; 24(4), 467-472. Disponível em: [hTCTp://www.jgld.ro/wp/archive/y2015/n4/a11/](http://www.jgld.ro/wp/archive/y2015/n4/a11/)
21. Targowski T, Chelstowska S, Plusa T. IGRA as a predictive factor of silent pulmonary changes in individuals following exposure to tuberculosis. *Lung*, [Internet]. 2014; 192(6), 869-874. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4237935/>
22. Metcalfe JZ, Cattamanchi A, McCulloch CE, Lew JD, Ha NP, Graviss EA. Test Variability of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay in Clinical Practice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. [Internet]. 2013 [Acesso em: 07 maio 2016];187(2):206-211. Disponível em: [hTCTp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570654/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570654/)
23. Shakak AO, Khalil EAG, Musa AM, Salih KAEM, Bashir AEA, Ahmed AH, Elhassan AM. Prevalence of latent tuberculosis infection in Sudan: a case-control study comparing interferon- γ release assay and tuberculin skin test. *BMC public health*. [Internet]. 2013;13(1), 1128.
24. Bradshaw L, Davies E, Devine M, Flanagan P, Kelly P, O'Connor et al. The role of the interferon gamma release assay in assessing recent tuberculosis transmission in a hospital incident. *PLoS One*, [Internet]. 2011 [Acesso em: 07 maio 2016]; 6(6), e20770. Disponível em: [hTCTp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3113857/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3113857/)

25. Caglayan V, Ak O, Dabak G, Damadoglu E, Ketenci B, Ozdemir M, Ozer S, Saygý A. Comparison of tuberculin skin testing and QuantiFERON-TB Gold In Tube test in health care workers. *Tuberk Toraks* [Internet]. 2011 [Acesso em: 07 maio 2016]; 59(1):43-47. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21554229>
26. Mahan CS, Johnson DF, Curley C, van der Kuyp F. Concordance of a positive tuberculin skin test and an interferon gamma release assay in bacille Calmette-Guérin vaccinated persons. *Int J Tuberc Lung Dis.* [Internet]. 2011 [Acesso em: 07 maio 2016]; 15: 174-178 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219677>
27. Dyrhol-Riise AM, Gran G, Wentzel-Larsen T, Blomberg B, Haanshuus CG, & Morkve, O. Diagnosis and follow-up of treatment of latent tuberculosis; the utility of the QuantiFERON-TB Gold In-tube assay in outpatients from a tuberculosis low-endemic country. *BMC infectious diseases.* [Internet]. 2010 [Acesso em: 07 maio 2016]; 10(1), 57. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20210999>
28. Nienhaus A, Schablon A, Diel R, Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection—analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test. *PLoS One.* [Internet]. 2008 [Acesso em: 07 maio 2016]; 3(7), e2665. Disponível em: [hTCTp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2441828/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2441828/)
29. Choi JC, Shin JW, Kim JY, et al. The effect of previous tuberculin skin test on the follow-up examination of whole-blood interferon-gamma assay in the screening for latent tuberculosis infection. *Chest* [Internet]. 2008 [Acesso em: 07 maio 2016]; 133:1415—20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18347207>
30. Luetkemeyer, AF, Charlebois ED, Flores LL, Bangsberg DR, Deeks SG, Martin JN, & Havlir DV. Comparison of an interferon- γ release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *American journal of respiratory and critical care medicine.* [Internet]. 2007 [Acesso em: 07 maio 2016]; 175(7), 737-742. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17218620>
31. Franken WP, Timmermans JF, Prins C, Slootman EJH, Dreverman J, Bruins H & Arend SM. Comparison of Mantoux and QuantiFERON TB Gold tests for diagnosis of latent tuberculosis infection in Army personnel. *Clinical and Vaccine Immunology.* [Internet]. 2007 [Acesso em: 07 maio 2016]; 14(4), 477-480. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17301213
32. Metcalfe JZ, Cattamanchi A, McCulloch CE, Lew JD, Ha NP, Graviss EA. Test Variability of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay in Clinical Practice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* [Internet]. 2013 [Acesso em: 07 maio 2016]; 187(2):206-211. Disponível em: [hTCTp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570654/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570654/)

33. Mazurek GH, Zajdowicz MJ, Hankinson AL, Costigan DJ, Toney SR, Rothel JS, & LoBue PA. Detection of Mycobacterium tuberculosis infection in United States Navy recruits using the tuberculin skin test or whole-blood interferon- γ release assays. *Clinical Infectious Diseases*. [Internet]. 2007 [Acesso em: 07 maio 2016] 45(7), 826-836. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/521106>

XI. REFERÊNCIAS DOS ARTIGOS UTILIZADOS PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA

Bradshaw L, Davies E, Devine M, Flanagan P, Kelly P, O'Connor et al. The role of the interferon gamma release assay in assessing recent tuberculosis transmission in a hospital incident. *PLoS One*, [Internet]. 2011 [Acesso em: 07 maio 2016]; 6(6), e20770. Disponível em: [hTCTp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3113857/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3113857/)

Caglayan V, Ak O, Dabak G, Damadoglu E, Ketenci B, Ozdemir M, Ozer S, Saygı A. Comparison of tuberculin skin testing and QuantiFERON-TB Gold In Tube test in health care workers. *Tuberk Toraks* [Internet]. 2011 [Acesso em: 07 maio 2016]; 59(1):43-47. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21554229>

Cho H, Kim YW, Suh CH, Jung JY, Um YJ, Jung JH, et al. Concordance between the tuberculin skin test and interferon gamma release assay (IGRA) for diagnosing latent tuberculosis infection in patients with systemic lupus erythematosus and patient characteristics associated with an indeterminate IGRA. *Lupus*. [Internet]. 2016 [Acesso em: 07 maio 2016]; 0961203316639381. Disponível em: [hTCTp://lup.sagepub.com/content/early/2016/03/15/0961203316639381.long](http://lup.sagepub.com/content/early/2016/03/15/0961203316639381.long)

Choi JC, Shin JW, Kim JY, et al. The effect of previous tuberculin skin test on the follow-up examination of whole-blood interferon-gamma assay in the screening for latent tuberculosis infection. *Chest* [Internet]. 2008 [Acesso em: 07 maio 2016]; 133:1415—20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18347207>

Dyrhol-Riise AM, Gran G, Wentzel-Larsen T, Blomberg B, Haanshuus CG, & Morkve, O. Diagnosis and follow-up of treatment of latent tuberculosis; the utility of the QuantiFERON-TB Gold In-tube assay in outpatients from a tuberculosis low-endemic country. *BMC infectious diseases*. [Internet]. 2010 [Acesso em: 07 maio 2016]; 10(1), 57. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20210999>

Ferreira TF, Matsuoka PDFS, Santos AMD & Caldas ADJM. Diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: tuberculin test versus interferon-gamma release. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. [Internet]. 2015 [Acesso em: 07 maio 2016]; 48(6), 724-730. Disponível em: [hTCTp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26676497](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26676497)

Franken WP, Timmermans JF, Prins C, Slootman EJH, Dreverman J, Bruins H & Arend SM. Comparison of Mantoux and QuantiFERON TB Gold tests for diagnosis of latent tuberculosis infection in Army personnel. *Clinical and Vaccine Immunology*. [Internet]. 2007 [Acesso em: 07 maio 2016]; 14(4), 477-480. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17301213

Gao L, Lu W, Bai L, Wang X, Xu J, Catanzaro A, et al. Latent tuberculosis infection in rural China: baseline results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Inf Dis*. [Internet]. 2015 [Acesso em: 07 maio 2016]; 14:71085. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25681063>

Kruczak K, Mastalerz L, Sladek K. Interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for diagnosing latent Mycobacterium tuberculosis infection in at-risk groups in Poland. *International journal of mycobacteriology*. [Internet]. 2016 [Acesso em: 07 maio 2016]; v. 5, n. 1, p. 27. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26927987>

Kurti Z, Lovasz BD, Gecse KB, Balint A, Farkas K, Morocza-Szabo A. et al. Tuberculin Skin Test and Quantiferon in BCG Vaccinated, Immunosuppressed Patients with Moderate-to-Severe Inflammatory Bowel Disease. *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD*. [Internet]. 2015 [Acesso em: 07 maio 2016]; 24(4), 467-472. Disponível em: <http://www.jgld.ro/wp/archive/y2015/n4/a11/>

Luetkemeyer, A F, Charlebois ED, Flores LL, Bangsberg DR, Deeks SG, Martin JN, & Havlir DV. Comparison of an interferon- γ release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *American journal of respiratory and critical care medicine*. [Internet]. 2007 [Acesso em: 07 maio 2016]; 175(7), 737-742. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17218620>

Mahan CS, Johnson DF, Curley C, van der Kuyp F. Concordance of a positive tuberculin skin test and an interferon gamma release assay in bacille Calmette-Guérin vaccinated persons. *Int J Tuberc Lung Dis*. [Internet]. 2011 [Acesso em: 07 maio 2016]; 15: 174-178 Disponível em: <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201201-0026OC#.V88fhygrLIU>

Metcalf JZ, Cattamanchi A, McCulloch CE, Lew JD, Ha NP, Graviss EA. Test Variability of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay in Clinical Practice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. [Internet]. 2013 [Acesso em: 07 maio 2016]; 187(2):206-211. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570654/>

Nienhaus A, Schablon A, Diel R, Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection—analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test. *PLoS One*. [Internet]. 2008 [Acesso em: 07 maio 2016]; 3(7), e2665. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2441828/>

Shakak AO, Khalil EAG, Musa AM, Salih KAEM, Bashir AEA, Ahmed AH, Elhassan AM. Prevalence of latent tuberculosis infection in Sudan: a case-control study comparing interferon- γ release assay and tuberculin skin test. *BMC public health*. [Internet]. 2013 [Acesso em: 07 maio 2016]; 13(1), 1128. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/24313987>

Targowski T, Chelstowska S, Plusa T. IGRA as a predictive factor of silent pulmonary changes in individuals following exposure to tuberculosis. *Lung*. [Internet]. 2014 [Acesso em: 07 maio 2016]; 192(6), 869-874. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4237935/>