

# Acurácia do *QuantiFERON-TB Gold in Tube* no diagnóstico de tuberculose em uma população pediátrica jovem previamente vacinada com *Bacille Calmette-Guérin*

*Accuracy of the QuantiFERON-TB Gold in Tube for diagnosing tuberculosis in a young pediatric population previously vaccinated with Bacille Calmette-Guérin*

Marcelo Genofre Vallada<sup>1</sup>, Thelma Suely Okay<sup>2</sup>, Gilda Maria B. Del Negro<sup>2</sup>, Claudio Amaral Antonio<sup>3</sup>, Lidia Yamamoto<sup>2</sup>,  
Sonia Regina T. S. Ramos<sup>4</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a acurácia de um teste de liberação de interferon-gama (*QuantiFERON-TB Gold in Tube*) para diagnosticar a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* em uma população pediátrica.

**Métodos:** Avaliaram-se 195 crianças previamente vacinadas com BCG, sendo 184 saudáveis, sem evidência clínica ou epidemiológica de infecção pelo *M. tuberculosis*, e 11 com infecção, definida de acordo com critérios clínicos, radiológicos e laboratoriais. Obteve-se uma amostra de sangue de cada criança, processada conforme as instruções do fabricante. Avaliou-se o desempenho do ensaio por meio de uma curva de características operacionais (curva *Receiver Operating Characteristic* – ROC).

**Resultados:** No grupo de 184 crianças não infectadas, 130 (70,6%) eram menores de quatro anos (média de 35 meses). Nesse grupo, 177 crianças (96,2%) tiveram resultado negativo do teste, seis (3,2%) apresentaram resultado indeterminado e uma (0,5%) teve resultado positivo. No grupo de 11 crianças com infecção, a idade média era de 58,5 meses e duas (18%) apresentaram resultado negativo. A curva ROC determinou uma área sob a curva de 0,88 (IC95% 0,82–0,92;  $p < 0,001$ ), evidenciando um valor preditivo positivo de 81,8% para o teste (IC95% 46,3–97,4). A sensibilidade do

teste foi de 81,8% (IC95% 48,2–97,2) e a especificidade, de 98,8% (IC95% 96–99,8).

**Conclusões:** No presente estudo, o desempenho do *QuantiFERON-TB Gold in Tube* para o diagnóstico da infecção pelo *M. tuberculosis* foi adequado quando utilizado em uma população pediátrica jovem.

**Palavras-chave:** tuberculose; interferon gama; testes de liberação de interferon-gama.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the accuracy of an interferon-gamma release assay (*QuantiFERON-TB Gold in Tube*) for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection in a young pediatric population.

**Methods:** 195 children previously vaccinated with BCG were evaluated, being 184 healthy individuals with no clinical or epidemiological evidence of mycobacterial infection, and 11 with *Mycobacterium tuberculosis* infection, according to clinical, radiological, and laboratory parameters. A blood sample was obtained from each child and processed according to the manufacturer's instructions. The assay performance was evaluated by a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve.

Instituição: Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP, Brasil

<sup>2</sup>Instituto de Medicina Tropical da USP, São Paulo, SP, Brasil

<sup>3</sup>Instituto Clemente Ferreira da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>4</sup>Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Marcelo Genofre Vallada  
Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 647  
CEP 05403-900 – São Paulo/SP  
E-mail: marcelo.vallada@hc.fm.usp.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 13/6/2013

Aprovado em: 13/8/2013

**Results:** In the group of 184 non-infected children, 130 (70.6%) were under the age of four years (mean age of 35 months). In this group, 177 children (96.2%) had negative test results, six (3.2%) had indeterminate results, and one (0.5%) had a positive result. In the group of 11 infected children, the mean age was 58.5 months, and two of them (18%) had negative results. The ROC curve had an area under the curve of 0.88 (95%CI 0.82–0.92;  $p < 0.001$ ), disclosing a predictive positive value of 81.8% for the test (95%CI 46.3–97.4). The assay sensitivity was 81.8% (95%CI 48.2–97.2) and the specificity was 98.8% (95%CI 96–99.8).

**Conclusions:** In the present study, the QuantiFERON-TB Gold in Tube performance for diagnosing *M. tuberculosis* infection was appropriate in a young pediatric population.

**Key-words:** tuberculosis; interferon-gamma; interferon-gamma release tests.

## Introdução

O relatório Estatísticas Mundiais de Saúde 2012, da Organização Mundial da Saúde, estima que 83 mil novos casos de tuberculose ocorram a cada ano no Brasil, com 5.600 mortes<sup>(1)</sup>. Crianças infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* têm maior risco de desenvolver a doença, especialmente aquelas com menos de cinco anos, que com maior frequência apresentam formas disseminadas da tuberculose<sup>(2)</sup>. Para diminuir o impacto da doença, é necessário identificar e tratar os pacientes com tuberculose e infecção latente pela micobactéria<sup>(3)</sup>. No entanto, o diagnóstico preciso da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* em crianças permanece difícil<sup>(4)</sup>, geralmente baseado em dados epidemiológicos, sintomas compatíveis, achados radiológicos, presença de um teste cutâneo tuberculínico positivo (TST, do inglês *tuberculin skin test*) e, mais raramente, nos resultados de cultura devido à escassez de bactérias na tuberculose da criança<sup>(5)</sup>.

No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações recomenda a vacinação com o *Bacille Calmette-Guérin* (BCG) durante o primeiro mês de vida e, nesse grupo etário, a cobertura vacinal é superior a 95%<sup>(6)</sup>. A administração da vacina BCG na infância dificulta a interpretação do teste tuberculínico realizado posteriormente e limita sua utilização como uma ferramenta para o diagnóstico da tuberculose em crianças pequenas<sup>(7)</sup>. Devido à grande dificuldade para o diagnóstico da tuberculose em crianças, o Ministério da Saúde desenvolveu

um sistema de pontuação baseado em características clínicas, radiológicas e dados epidemiológicos, tais como o contato domiciliar com adultos que apresentam infecção ativa, os resultados do teste de TST e, em um número menor de casos, os achados positivos nos testes de baciloscopia e cultura. Nos casos de tuberculose extrapulmonar, outros parâmetros, como biópsias, exames bioquímicos e serológicos, podem ser considerados. A interpretação do sistema de pontuação é: até 25 pontos, a tuberculose é improvável; de 30 a 35, é possível; e acima de 40 pontos, é muito provável. Esse sistema de pontuação alcançou níveis de sensibilidade de 58 a 88,9% e de especificidade de 86,5 a 98%<sup>(8,9)</sup>.

Os ensaios de laboratório baseados na liberação de interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) foram desenvolvidos a fim de substituir o TST no diagnóstico de infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. Eles baseiam-se na observação de que a infecção por micobactérias induz uma forte resposta imune do tipo Th1<sup>(10-13)</sup>.

A comparação de genomas de diferentes micobactérias levou à identificação de uma região diferencial (RD1) que está presente no *Mycobacterium tuberculosis* e no *Mycobacterium bovis*, mas está ausente na BCG devido às múltiplas passagens que a cepa utilizada para a vacina sofreu. Os antígenos codificados por essa região formam a base dos testes que medem a secreção de IFN- $\gamma$  pelos linfócitos T e que não reagem de forma cruzada com BCG<sup>(11,14-16)</sup>. Nos seres humanos, dois antígenos foram estudados em maior detalhe, o *Early Secretory Target 6* (ESAT-6) e o *Culture Filtrate Protein 10* (CFP-10). O ESAT-6 é um antígeno codificado e expresso pelo *Mycobacterium tuberculosis*, mas está ausente no BCG e em outras micobactérias, exceto no *M. kansasii*, no *M. szulgai* e no *M. marinum*. A CFP-10 é uma proteína específica do *Mycobacterium tuberculosis*<sup>(4,15-17)</sup>. Atualmente, existem dois testes no mercado usando uma combinação de ESAT-6 e CFP-10, baseados em uma técnica de ensaio imunoenzimático SPOT (ELISPOT) chamada T-SPOT-TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK), ou em um ensaio imunoenzimático (QuantiFERON-TB Gold in Tube, Cellestis, Carnegie, Austrália). O primeiro *kit* foi aprovado para uso na Europa e o segundo, nos Estados Unidos, para diagnosticar tuberculose ativa ou latente.

Os métodos baseados na detecção de IFN- $\gamma$ , liberados pelas células T após exposição *in vitro* aos antígenos específicos do *Mycobacterium tuberculosis*, oferecem vantagens potenciais para o diagnóstico da tuberculose em crianças em comparação com o TST: a segunda geração de testes não é afetada pela vacinação prévia com o BCG e não exigem uma segunda visita para determinar o resultado do teste<sup>(10,18)</sup>. No entanto, alguns resultados são conflitantes e há poucas informações

sobre o desempenho desses novos testes em pacientes pediátricos brasileiros<sup>(19,20)</sup>.

O objetivo deste estudo foi determinar a acurácia de uma segunda geração do ensaio de liberação de IFN- $\gamma$  (QuantiFERON-TB Gold in Tube, Cellestis, Carnegie, Austrália) para o diagnóstico de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* em uma população pediátrica previamente vacinada com BCG.

## Método

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo. Crianças previamente vacinadas com BCG que compareceram ao laboratório clínico do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas para coleta de sangue de rotina foram incluídas no Grupo Controle, após o consentimento informado dos pais ou responsáveis legais. Os pais foram inquiridos minuciosamente sobre possível contato domiciliar das crianças com pacientes com tuberculose, sinais e sintomas compatíveis com a doença e vacinação prévia com BCG. Crianças com história de contato com uma pessoa com tuberculose conhecida ou suspeita, que apresentavam sinais e sintomas compatíveis com a doença, sem uma cicatriz do BCG ou com qualquer distúrbio do sistema imunológico foram excluídas do estudo.

Crianças encaminhadas para quatro hospitais diferentes na cidade de São Paulo com diagnóstico recente de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* foram recrutadas para o grupo de pacientes infectados, antes do início do tratamento. Um consentimento informado também foi obtido dos pais ou responsáveis legais. O diagnóstico inicial de infecção tuberculosa foi feito pelo pediatra de cada criança. Para os fins deste estudo, as crianças com infecção definitiva e provável por *Mycobacterium tuberculosis* foram incluídas como caso de tuberculose se elas tivessem: a) identificação microbiológica positiva de *Mycobacterium tuberculosis*, seja por observação de bacilos no escarro, seja por isolamento em cultura padrão, ou b) contato próximo com um adulto bacilífero e apresentando teste tuberculínico de 20mm ou mais, com alterações clínicas ou radiológicas compatíveis com tuberculose; essas crianças deveriam ter marcado pelo menos 40 pontos quando avaliadas pelo sistema de pontuação de diagnóstico adotado pelo Ministério da Saúde<sup>(8,9)</sup>. As crianças diagnosticadas como tendo uma infecção tuberculosa pelo primeiro médico, apresentando contato próximo com um adulto bacilífero, com teste tuberculínico positivo, sem alterações clínicas ou radiológicas inequívocas, para quem a profilaxia com

isoniazida foi iniciada com base em protocolos hospitalares, também foram incluídas neste estudo. As crianças que já estavam em tratamento ou quimioprofilaxia no momento da avaliação não foram incluídas. Uma amostra de sangue foi obtida de cada criança registrada na pesquisa.

Realizou-se o teste *QuantiFERON-TB Gold In Tube* (QTF-G) de acordo com as instruções do fabricante. Resumidamente, o sangue foi coletado diretamente em três tubos separados: o tubo de controle negativo contendo apenas heparina, o tubo de controle positivo contendo fitohe-maglutinina como mitógeno e um terceiro tubo contendo peptídeos específicos para *M. tuberculosis* ESAT-6, CFP-10 e TB7.7 (Rv2654). Os tubos foram incubados a 37°C durante 18 horas e centrifugados para se obterem amostras de plasma, as quais foram armazenadas a -20°C até o teste ELISA ser realizado. Representou-se graficamente uma curva de calibração com os valores de absorvância (densidade óptica – DO) definidos pelo IFN- $\gamma$  produzido nos três tubos de controle: com mitógeno, controle negativo e com antígenos específicos para *M. tuberculosis*. Em seguida, a densidade óptica das amostras dos pacientes foi mensurada e os níveis correspondentes de IFN- $\gamma$  foram calculados por meio do *software* específico Cellestis. Os valores absolutos do IFN- $\gamma$  foram calculados subtraindo-se a absorvância do tubo com mitógenos e controle negativo da absorvância do tubo contendo antígenos para *M. tuberculosis*. Considerou-se o resultado indeterminado quando o valor do IFN- $\gamma$  do controle negativo foi  $\geq 8,0$ UI/mL ou o valor após a subtração do valor do tubo de controle negativo do tubo contendo mitógeno foi  $< 0,5$ UI/mL.

O *software* estatístico MedCalc<sup>®</sup>, versão 10.1.2, foi usado para se obter uma curva de características operacionais (ROC, do inglês *Receiver Operating Characteristic*). Determinou-se o melhor valor de corte do nível de IFN- $\gamma$  absoluto após estimulação por antígenos específicos. Calcularam-se os valores de sensibilidade, especificidade e os valores preditivos positivo e negativo do novo ponto de corte. Utilizou-se a área sob a curva (AUC) para avaliar a acurácia do teste.

## Resultados

De abril a julho de 2008, 184 crianças sem evidências clínicas e epidemiológicas da infecção pelo *M. tuberculosis* foram incluídas no estudo. Havia 110 meninos (59,7%), a idade média foi de 35 meses e a mediana, de 35 meses (três a 71 meses). Seis crianças (3,2%), todas com idade inferior a quatro anos, tiveram um resultado indeterminado devido à baixa resposta ao mitógeno. Não se obteve uma segunda

amostra de sangue dessas crianças para confirmar esses resultados. Uma criança (0,5%) com 23 meses de idade obteve um valor absoluto de IFN- $\gamma$ , após estimulação com antígenos específicos, maior que 0,35UI/mL. Interpretou-se esse resultado como positivo, de acordo com o ponto de corte sugerido pelo fabricante para o teste. A criança permaneceu em acompanhamento ambulatorial e, depois de dez meses, não apresentou alterações clínicas ou radiológicas sugestivas de infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. Também não se identificou qualquer contato domiciliar com a doença. Para os fins deste estudo, esse paciente foi considerado como tendo um falso resultado positivo. As 177 crianças restantes (96,2%) tiveram resultados negativos.

Onze crianças infectadas com *M. tuberculosis* foram selecionadas, quatro meninos (37%) e sete meninas (63%). A média de idade foi de 58,5 meses (oito a 132 meses). Seis crianças foram diagnosticadas como portadoras de infecção tuberculosa latente, três tiveram doença pulmonar, uma teve meningite tuberculosa e uma teve pericardite tuberculosa. Duas crianças, dentre as 11, tiveram uma concentração absoluta de IFN- $\gamma$  após estimulação com antígeno específico <0,35UI/mL, sendo esses dois resultados interpretados como negativos. Uma dessas crianças era um menino de oito

meses de idade com doença pulmonar, alterações clínicas e radiológicas persistentes, TST positivo (23mm), mas com baciloscopia e cultura para *M. tuberculosis* negativas. A outra criança cujo resultado do teste foi negativo era uma menina de 31 meses com doença pulmonar, anormalidades clínicas e radiológicas persistentes e cultura de *M. tuberculosis* positiva (Tabela 1). Indicou-se tratamento com três drogas para ambas as crianças.

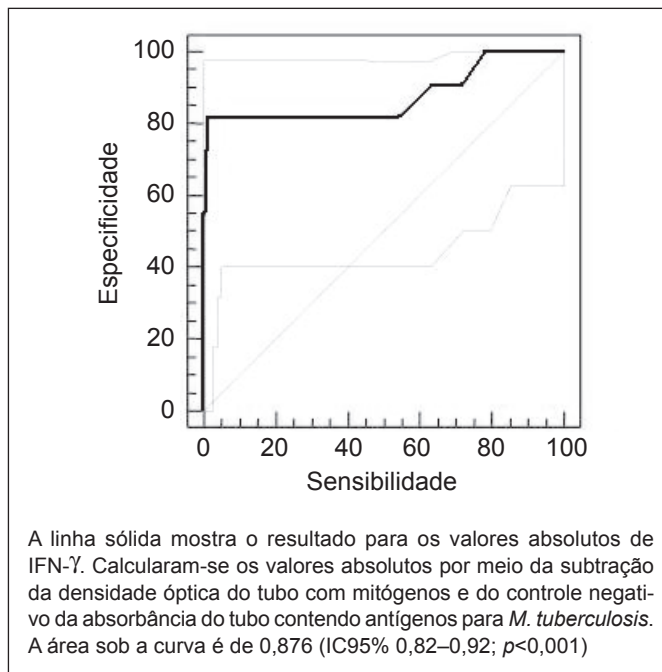
Excluíram-se as seis crianças com resultados indeterminados para traçar a curva ROC. Tal curva (Figura 1) determinou uma área sob a curva de 0,88 (IC95% 0,82–0,92;  $p < 0,001$ ), de modo que 0,305UI/mL foi estabelecido como o ponto de corte ideal para esta população. Esse novo valor de corte determinado é semelhante ao proposto pelo fabricante (0,350UI/mL), ao contrário de outros estudos que recomendam um ponto de corte muito menor (0,2UI/mL) em pacientes adultos imunocompetentes com tuberculose pulmonar ativa não tratada<sup>(21)</sup>. Para essa concentração absoluta de IFN- $\gamma$ , a sensibilidade do ensaio encontrada no presente estudo foi de 81,8% (IC95% 48,2–97,2) e a especificidade foi de 98,8% (IC95% 96,0–99,8), atendendo aos requisitos da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre a sensibilidade e a especificidade dos métodos imunológicos (superior

**Tabela 1** - Características clínicas de crianças consideradas infectadas com *Mycobacterium tuberculosis*

Criança	Gênero	Idade (meses)	Tipo de infecção	Contato com TB	Alterações clínicas	Alterações radiológicas	TST	Cultura TB	Quantiferon
1	F	59	Latente	Sim	Neg	Neg	18	Escarro negativo	Positivo
2	F	120	Latente	Sim	Neg	Neg	15	Escarro negativo	Positivo
3	F	8	Meningite	Sim	+	Neg	ND	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (fluido cefalorraquidiano)	Positivo
4	F	48	Latente	Sim	Neg	Neg	15	Escarro negativo	Positivo
5	M	8	Pulmonar	Sim	+	+	23	Escarro negativo	Negativo
6	M	31	Pulmonar	Sim	+	+	21	Escarro negativo	Positivo
7	M	84	Latente	Sim	Neg	Neg	15	Escarro negativo	Positivo
8	M	64	Latente	Sim	Neg	Neg	10	Escarro negativo	Positivo
9	F	31	Pulmonar	Sim	+	Neg	ND	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (exame de escarro)	Negativo
10	F	132	Pericardite	Sim	+	+	10	Escarro negativo	Positivo
11	F	59	Latente	Sim	Neg	Neg	11	Escarro negativo	Positivo

O diagnóstico de tuberculose ou doença foi baseado em critérios médicos. O contato foi considerado positivo se um adulto com exame de escarro positivo para *Mycobacterium tuberculosis* morasse na mesma casa. Consideraram-se apenas alterações clínicas relacionadas à tuberculose. A presença de alteração radiológica foi baseada em um resultado de raio-X. TB: tuberculose; TST: teste tuberculínico; F: feminino; Neg: ausente; +: presente; ND: não disponível; M: masculino





**Figura 1** - Curva Receiver Operating Characteristic para o valor absoluto de interferon-gama após estimulação específica com antígeno.

a 80 e 95%, respectivamente). O valor preditivo positivo foi de 81,8% (IC95% 46,3–97,4) e o valor preditivo negativo foi de 98,9% (IC95% 96,0–99,8).

## Discussão

Ensaio de liberação de IFN- $\gamma$  constituem uma alternativa para o diagnóstico da infecção latente em adultos, uma vez que é um teste mais preciso do que o TST<sup>(15)</sup>. Poucos estudos avaliaram o uso de QTF-G em crianças, mas as características das populações desses estudos são heterogêneas. Em duas recentes meta-análises<sup>(22,23)</sup>, os autores verificaram que a acurácia do QTF-G para o diagnóstico da tuberculose em crianças foi boa. Na revisão realizada por Mandalakas<sup>(22)</sup>, crianças coinfectadas pelo HIV ou imunocomprometidas não foram excluídas. Para avaliar a sensibilidade, a tuberculose definitiva (microbiologicamente confirmada) e a provável foram aceitas. Os autores encontraram 17 estudos sobre a sensibilidade do QTF-G, com uma sensibilidade combinada de 83% (IC95% 75–92). Para a avaliação da especificidade do QTF-G, selecionaram-se seis estudos com uma especificidade combinada de 91% (IC95% 78–100). Sun *et al*<sup>(23)</sup> encontraram nove estudos

avaliando a sensibilidade de QTF-G para o diagnóstico de tuberculose ativa, resultando em uma sensibilidade combinada de 70% (IC95% 65–75) e, quando casos de tuberculose confirmada apenas por cultura foram considerados, a sensibilidade combinada aumentou para 85%. Eles também encontraram três estudos que avaliaram a especificidade, com uma especificidade combinada de 100% (IC95% 84–100) para QTF-G. Para essa meta-análise, os participantes coinfectados com HIV ou com outras condições de imunocomprometimento, e os que haviam recebido tratamento anti-tuberculose foram excluídos. É igualmente evidente que a prevalência da tuberculose em diferentes contextos pode alterar o desempenho do ensaio, o que justifica a sua avaliação em diferentes populações<sup>(22,24,25)</sup>. A grande heterogeneidade dos estudos com crianças torna muito difícil a comparação. A população deste estudo tem uma maior proximidade com as condições encontradas na prática diária em nosso país: todas as crianças da presente pesquisa tinham recebido imunização BCG e foram expostas a condições epidemiológicas semelhantes. Nessas condições, este trabalho encontrou valores para a sensibilidade e a especificidade do teste semelhantes aos relatados na meta-análise anteriormente mencionada.

A resposta QTF-G é baseada na liberação de IFN- $\gamma$  pelos linfócitos T previamente sensibilizados com *M. tuberculosis* após exposição a duas proteínas presentes na parede celular bacteriana: ESAT-6 e CFP-10. Uma vez que esses antígenos estão ausentes no BCG e na maioria das micobactérias presentes no ambiente, a exposição prévia a essas bactérias e a imunização com BCG não induzem a um resultado positivo do teste<sup>(11,14-16)</sup>. No presente estudo, todas as 184 crianças do Grupo Controle negativo receberam a vacina BCG, confirmada pela presença da cicatriz. A mediana e a média de idade foram de 35 meses, não muito longe do período recomendado para a vacina BCG, de modo que as crianças estavam potencialmente mais propensas a sofrer interferência no resultado do teste QTF-G devido à vacinação recente. No Grupo Controle, todas as crianças, exceto uma, tiveram resultado negativo no QTF-G, reforçando a constatação de que a imunização com BCG não interfere significativamente nos resultados do QTF-G de segunda geração.

A taxa de resultados indeterminados varia entre os diferentes relatos, aumentando a preocupação com uma possível limitação do uso de QTF-G em crianças. Connell *et al*<sup>(26)</sup> encontraram 6% de resultados indeterminados, dos quais 4% se deveram a valores inadequados de

controle de mitógeno. Bergamini *et al*<sup>(27)</sup> testaram 315 crianças com QTF-G e uma taxa maior de resultados indeterminados foi encontrada (21,5%), principalmente em crianças menores de quatro anos. Os autores relataram também que a concentração de resposta do IFN- $\gamma$  induzida pelo mitógeno tinha aumentado significativamente com a idade. Em outro estudo, Lighter *et al*<sup>(11)</sup> encontraram uma taxa muito mais baixa de resultados indeterminados (1,5%) e, embora a quantidade de IFN- $\gamma$  liberado após a estimulação com o mitógeno estivesse diretamente correlacionada à idade, surpreendentemente, a proporção dos resultados indeterminados foi semelhante em todas as faixas etárias. No presente estudo, houve resultados indeterminados em seis crianças (3,2%), todas com idade inferior a quatro anos. Embora esse percentual pareça não ter afetado o desempenho da QTF-G, nesses casos, é aconselhável repetir o teste em uma segunda amostra, especialmente em crianças pequenas. Devido ao delineamento do presente estudo, a avaliação de uma segunda amostra não era possível.

Por meio de uma curva ROC, o melhor valor de corte para a população estudada foi de 0,305UI/mL, similar ao recomendado pelo fabricante do QTF-G (0,350UI/mL). É importante salientar que, inclusive em uma população pediátrica jovem, o ponto de corte recomendado foi o mesmo daquele recomendado para adultos.

O diagnóstico da tuberculose em crianças é uma tarefa muito difícil e as ferramentas disponíveis ainda estão longe do ideal. No presente estudo, foi apropriado o desempenho do QTF-G para o diagnóstico de infecção por *M. tuberculosis* em uma população pediátrica jovem. Os principais achados deste estudo foram o alto valor preditivo negativo do teste, parâmetro útil para a exclusão da tuberculose na prática clínica, reduzindo, assim, a prescrição de quimioterapia desnecessária em crianças, e a surpreendentemente baixa percentagem de resultados indeterminados (3,2%). No entanto, com a sensibilidade de 81,8%, apesar de cumprir os critérios da OMS de pelo menos 80%, não se recomenda o QTF-G como o único parâmetro laboratorial para definir a tuberculose em crianças.

## Referências bibliográficas

- World Health Organization [homepage on the Internet]. WHO Global Tuberculosis Report 2012 [cited 2012 May 30]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf)
- Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:636-47.
- American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1376-95.
- Lighter J, Rigaud M. Diagnosing childhood tuberculosis: traditional and innovative modalities. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2009;39:61-88.
- Silva JB. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica [apresentação]. *J Bras Pneumol* 2004;30 (Suppl 1):S57-86.
- Conde MB, Melo FAF, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheir VGF, Dalcin PTR *et al*. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol* 2009;35:1018-48.
- Joos TJ, Miller WC, Murdoch DM. Tuberculin reactivity in bacille Calmette-Guérin vaccinated populations: a compilation of international data. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:883-91.
- Sant'Anna CC, Orfalais CT, March MF. A retrospective evaluation of a score system adopted by the Ministry of Health, Brazil, in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood: a case control study. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2003;45:103-5.
- Sant'Anna CC, Orfalais CT, March Mde F, Conde MB. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:463-5.
- Lalvani A, Millington KA. T cell-based diagnosis of childhood tuberculosis infection. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:264-71.
- Lighter J, Rigaud M, Eduardo R, Peng CH, Pollack H. Latent tuberculosis diagnosis in children by using the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test. *Pediatrics* 2009;123:30-7.
- Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-76.
- Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177-84.
- Cho SN, Brennan PJ. Tuberculosis: diagnostics. *Tuberculosis (Edinb)* 2007;87 (Suppl 1):S14-7.
- Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N *et al*. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess* 2007;11:1-196.
- Nyendak MR, Lewinsohn DA, Lewinsohn DM. New diagnostic methods for tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:174-82.
- Cho SN. Current issues on molecular and immunological diagnosis of tuberculosis. *Yonsei Med J* 2007;48:347-59.
- Blanc P, Dubus JC, Garnier JM, Bosdure E, Minodier P. Que faut-il penser des tests sanguins in vitro pour le diagnostic de la tuberculose en pédiatrie? *Arch Pediatr* 2008;15:75-82.
- Kampmann B, Whittaker E, Williams A, Walters S, Gordon A, Martinez-Alier N *et al*. Interferon-gamma release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. *Eur Respir J* 2009;33:1374-82.
- Bianchi L, Galli L, Moriondo M, Veneruso G, Becciolini L, Azzari C *et al*. Interferon-gamma release assay improves the diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:510-4.
- Kanunfre KA, Leite OH, Lopes MI, Litvoc M, Ferreira AW. Enhancement of diagnostic efficiency by a gamma interferon release assay for pulmonary tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15:1028-30.

22. Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC, Benedetti A, Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1018-32.
23. Sun L, Xiao J, Miao Q, Feng WX, Wu XR, Yin QQ *et al.* Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011;63:165-73.
24. Dheda K, van Zyl Smit R, Badri M, Pai M. T-cell interferon-gamma release assays for the rapid immunodiagnosis of tuberculosis: clinical utility in high-burden vs. low-burden settings. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:188-200.
25. Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U *et al.* Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:322-8.
26. Connell TG, Ritz N, Paxton GA, BATTERY JP, Curtis N, Ranganathan SC. A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB gold and T-SPOT.TB in children. *PLoS One* 2008;3:e2624.
27. Bergamini BM, Losi M, Vaienti F, D'Amico R, Meccugni B, Meacci M *et al.* Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2009;123:e419-24.