








Análise da incidência da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* entre profissionais de saúde da atenção básica em duas capitais do Brasil

Otávio Caliar Lima^{1,2} , Fernanda Mattos de Souza^{2,3} ,
Thiago Nascimento do Prado^{1,2} , Romildo Luiz Monteiro Andrade⁴ ,
Ethel Leonor Noia Maciel^{1,2} 

AO EDITOR,

Estima-se que um quarto da população mundial tenha infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTb), o que gera potenciais novos casos de tuberculose ativa.⁽¹⁾ A maioria dos casos que progridem para a doença ativa ocorre nos primeiros 2-5 anos após a exposição ao caso índice de tuberculose.⁽²⁾ Os profissionais de saúde que apresentam conversão aos testes para a ILTB — prova tuberculínica (PT) ou *interferon-gamma release assay* (IGRA, ensaio de liberação do interferon-gama) — estão sob esse risco de adoecimento. Diante disso, o Ministério da Saúde⁽³⁾ recomenda o monitoramento anual desse grupo para a ILTB e a prescrição da profilaxia para aqueles casos que apresentarem conversão a qualquer um dos testes utilizados para o diagnóstico dessa infecção.

No presente estudo foi utilizado o teste QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QTF; Quiagen, Hilden, Alemanha), um IGRA, para avaliar a incidência da ILTB entre profissionais da atenção básica à saúde em duas cidades brasileiras: Vitória (ES) — taxa de incidência = 40/100.000 habitantes — e Manaus (AM) — taxa de incidência = 71/100.000 habitantes.

Trata-se de um estudo de coorte prospectiva, realizado entre 2011 e 2013, em profissionais da atenção básica à saúde (médicos, enfermeiros, auxiliares ou técnicos em enfermagem e agentes comunitários de saúde) submetidos a QTF em dois momentos diferentes, entre 18 e 24 meses de acompanhamento.

Todos os profissionais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. A coleta das amostras de sangue para a realização de QTF e do teste rápido para HIV e demais detalhes metodológicos foram realizados conforme descrito por de Souza et al.⁽⁴⁾

Em 2013, foi realizada a segunda avaliação da coorte. Além dos critérios de inclusão anteriores, consideramos como critério de inclusão, para a segunda etapa do estudo, ter apresentado resultado negativo no primeiro QTF. Para minimizar a variabilidade, protocolos semelhantes foram utilizados para os testes basais e no acompanhamento.

Como naquela ocasião o resultado do QTF não era padronizado para o diagnóstico da ILTB no Brasil,⁽⁵⁾ os participantes com resultados positivos na primeira etapa foram avaliados por um médico infectologista,

que considerou os resultados de QTF e PT. Logo, aqueles com conversão à PT foram encaminhados ao Programa de Controle de Tuberculose.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo, localizada na cidade de Vitória (ES) (Protocolo no. 007/10, março de 2010). Todas as informações foram codificadas e armazenadas anonimamente em um banco de dados criado em Microsoft Excel for Windows. Para a análise descritiva, foi utilizado o software Stata, versão 13.1 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA), e foi incluída a estimativa do risco de conversão a QTF por meio do método atuarial *Cumulative Incidence Based on the Life-Table Interval Approach (Actuarial Life Table)*.^(6,7) Nesse método, a probabilidade cumulativa do evento durante um determinado intervalo de tempo ($t_0 - t$) é a proporção de novos eventos durante esse período, sendo o denominador a população inicial (N_0) corrigida pelas perdas (W) que, como pressuposto, se distribuem homogeneamente no intervalo de tempo considerado; por isso, na média, é como se todas as perdas ocorressem no meio do período de observação ($W/2$), conforme a equação^(6,7):

$$R_{(t_0-t)} = \frac{1}{\left(N_0 \cdot \left(\frac{W}{2}\right)\right)}$$

onde $t_0 - t$ é o intervalo de tempo considerado (entre 18 e 24 meses); I é o número de casos novos em $t_0 - t$ (12 profissionais de saúde converteram a QTF); N_0 é o número de indivíduos sob risco no início do período de seguimento (339 profissionais de saúde); e W é o número de perdas em $t_0 - t$ (276 profissionais de saúde).

Na primeira etapa do estudo, 339 profissionais de saúde foram avaliados. Entre eles, 303 (89,4%) eram mulheres, e a mediana [intervalo interquartil] da idade foi de 41 [26-63] anos.

A prevalência de ILTB de acordo com o QTF na primeira etapa foi de 23,3%. Com isso, 260 profissionais de saúde foram elegíveis para o seguimento, posto que apresentaram resultado negativo para o primeiro QTF. Devido à rotatividade desses profissionais na rede pública, acrescido da ausência dos mesmos nas unidades de saúde

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

2. Laboratório de Epidemiologia – LABEPI – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

3. Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

4. Núcleo de Epidemiologia Hospitalar, Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

no dia agendado, 63 profissionais de saúde (24,2%) estavam disponíveis para realizar a segunda avaliação.

A mediana da idade na segunda etapa foi de 46 [39-53] anos, 10 indivíduos (16,4%) afirmaram ser portadores de alguma morbidade, e apenas 7 (11,1%) referiram ter convivido com alguém com tuberculose nos últimos 2 anos. Em relação às características ocupacionais e de biossegurança, 44 indivíduos (69,8%) relataram assistência à pacientes portadores de tuberculose nos últimos 2 anos, e 40 (64,4%) referiram que nem sempre havia disponibilidade de uso da máscara N95.

Ao considerar as perdas aleatórias e a razão do cálculo proposto, a probabilidade de conversão a QTF entre 18 e 24 meses de acompanhamento foi de 7,4%.

Estudos realizados em países de baixa e média renda revelaram que a taxa de conversão a IGRA em profissionais de saúde variou de 10-30%.⁽⁸⁾ Em estudos realizados na atenção básica e secundária em países com alta taxa de incidência da tuberculose, ao se considerar o nível de atenção à saúde, a taxa de conversão a IGRA variou de 14-22%.⁽⁹⁾ Na atenção terciária, em um estudo realizado na Índia, essa taxa foi de 11,6%.⁽¹⁰⁾ Contudo, nenhum desses estudos considerou as perdas de seguimento no cálculo da incidência de conversão a IGRA.

Este foi o primeiro estudo a fornecer estimativas da incidência da ILTB na atenção básica no Brasil e a utilizar um IGRA como teste diagnóstico para a avaliação dessa medida de frequência. Contudo, há algumas limitações do estudo: a perda de seguimento foi alta (em torno de 75%) e, como não havia um teste de referência para o diagnóstico da ILTB, a estimativa da incidência dessa infecção pode ter sido influenciada pelo desempenho do QTF.

Entre as estratégias propostas para o alcance do controle da tuberculose pela Organização Mundial da Saúde e pela estratégia *End TB*, destaca-se a importância do diagnóstico e tratamento da ILTB como uma das ações capazes de imprimir as necessárias mudanças nessas ações programáticas. Por fim, avaliar, monitorar e tratar adequadamente pessoas sob o risco de ILTB, como os profissionais de saúde, são, sem dúvida, algumas das ações que podem contribuir para o fim da tuberculose como epidemia até 2035.

APOIO FINANCEIRO

O presente estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Edital Universal no. 14/2009) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo (FAPES; Edital Universal no. 012/11).

REFERÊNCIAS

- Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Revisiting the timetable of tuberculosis. *BMJ*. 2018;362:k2738. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2738>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2018; cited 2019 Mar 10]. Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. [internet]. 2018. Available from: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
- de Souza FM, do Prado TN, Pinheiro Jdos S, Peres RL, Lacerda TC, Loureiro RB, et al. Comparison of interferon- γ release assay to two cut-off points of tuberculin skin test to detect latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in primary health care workers. *PLoS One*. 2014;9(8):e102773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102773>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- Jekel JF, Katz DL, Elmore JG, Wild D. *Epidemiology, biostatistics, and preventive medicine*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2007.
- Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: Beyond the Basics*. 4th ed. Burlington (MA): Jones & Bartlett Learning; 2018.
- Apriani L, McAllister S, Sharples K, Alisjahbana B, Ruslami R, Hill PC, et al. Latent tuberculosis infection in health care workers in low- and middle-income countries: an updated systematic review. *Eur Respir J*. 2019;53(4). pii: 1801789. <https://doi.org/10.1183/13993003.01789-2018>
- Machado PC, Valim ARM, Maciel ELN, Prado TN, Borges TS, Daronco A, et al. Comparison of tuberculin test and interferon-gamma release assay for diagnosing latent tuberculosis in Community Health Workers, State of Rio Grande do Sul, Brazil, 2012 [Article in Portuguese]. *Epidemiol Serv Saude*. 2014;23(4):675-681. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742014000400009>
- Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Kalantri S, et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(3):349-55. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-472OC>