

O fenômeno *booster* na avaliação da prova tuberculínica cutânea

Booster phenomenon during evaluation of tuberculin skin test

Daniel Almeida Melo ¹, Michelle Cailleaux Cezar ¹,
Gisele Martins Xavier ¹, Cristiane Salles ¹

Descritores: prova tuberculínica cutânea, booster.

Keywords: tuberculin skin test, booster.

Introdução

A proposta internacionalmente aceita, que recomenda a prática de realizar a prova tuberculínica cutânea (PT) de maneira seriada para detecção de infecção recente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em população de risco, permitiu observar que as reações à PT podem diminuir ("reversão") ou aumentar em consequência de vários fatores como (1) variabilidade nas técnicas de administração e leitura, (2) a resposta biológica, (3) a reativação de uma resposta de hipersensibilidade do tipo tardia a antígenos micobacterianos (efeito *booster*) ou (4) a infecção recente (conversão).⁽¹⁾

A diminuição da resposta de hipersensibilidade tardia à tuberculina pode ocorrer após um longo período de instalação da infecção tuberculosa.² Assim, pessoas infectadas no passado podem apresentar resultados falso-negativos quando submetidas à PT, sendo erroneamente categorizadas como não reatoras.³ Acrescenta-se o fato de que essa resposta imune, a princípio diminuída, pode ser reativada por PT subseqüentes, fenômeno conhecido como *booster*. Nos casos em que fenômeno

booster apresenta grande magnitude, ele pode falsamente identificar uma pessoa como recém infectada.⁵ Por isso, a prática de realizar a PT em 2 etapas (segunda PT repetida 7 dias após a primeira prova) é indicada em locais aonde este teste é aplicado periodicamente, diminuindo-se assim o risco de que o fenômeno *booster* seja incorretamente interpretado como uma infecção recente pelo *Mtb*.⁵ No Brasil, apesar de haver recomendação para que a PT seja repetida nos contatos até 15 anos de idade não reatores, não existe proposta para que seja pesquisado o fenômeno *booster*, mesmo em se tratando de um país com elevada prevalência de TB.

Os principais estudos realizados avaliando a pesquisa do fenômeno *booster* em inquéritos epidemiológicos têm avaliado principalmente profissionais de saúde ou residentes em asilos.⁵⁻¹⁰ No entanto, o risco de desenvolvimento da TB em indivíduos com uma reação inicial não significativa mas com fenômeno *booster* positivo é pouco conhecido nos contatos de TB, assim como o impacto da avaliação deste fenômeno no percentual de viragem tuberculínica.⁶

1. Unidade de Pesquisa em Tuberculose - Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Cristiane Salles. Unidade de Pesquisa em Tuberculose. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Av. Brigadeiro Trompowski, s/ nº, 4º andar - Ilha do Fundão. Rio de Janeiro, RJ. Brasil. CEP: 21941-590 Fone: (55 21) 2562.2432
Recebido em 10/10/2003 e aceito para publicação, após revisão, em 5/12/2003.

Histórico

O fenômeno *booster* foi originalmente descrito quando pesquisadores começaram a realizar a PT de maneira seriada após a vacinação com BCG em humanos e em cobaias.¹¹⁻¹³ No ano de 1955, Magnus e Edwards publicaram um estudo em que sugeriam que a sensibilidade tuberculínica provocada pela vacinação com BCG permanecia constante por pelo menos 5 anos após a vacinação. No entanto, nessa ocasião, vários pesquisadores preconizavam que a alergia pós-vacinal não persistia, ao contrário, diminuía, chegando a desaparecer com o tempo. Magnus e Edwards realizavam a PT de maneira seriada após a vacinação com BCG e acreditavam ser essa uma explicação plausível para conclusões tão discrepantes. Resolveram então realizar um estudo voltado especificamente para investigar o possível efeito da PT seriada na intensidade e persistência da sensibilidade tuberculínica pós-vacinal. Foram estudados 2 grupos de crianças em idade escolar: um grupo submetido à PT anualmente após a vacinação com BCG e outro com crianças testadas 3 ou 4 anos após a vacinação. O primeiro grupo apresentou reações bem maiores em diâmetros do que o grupo vacinado somente 3 ou 4 anos após a vacinação, sugerindo que a PT aplicada de maneira seriada poderia influenciar a intensidade e persistência da sensibilidade tuberculínica após vacinação com BCG. No entanto, os autores assinalam que o estudo não foi resultado de um experimento clínico sistemático e não abrangeu um número suficiente de crianças.¹¹ Mesmo contendo limitações esse estudo estimulou a realização de outros estudos em torno do assunto.

Na década de 60, foi realizado nos EUA um ensaio clínico de âmbito nacional com o objetivo de estudar a eficácia da isoniazida (H) no tratamento preventivo para TB. Nesse estudo, era realizada PT antes do início do tratamento e 12 meses após. Foi observada uma taxa de "conversão" (viragem tuberculínica) muito alta e, uma das explicações encontradas na ocasião foi a possível ocorrência do fenômeno de *booster* influenciando os resultados.¹⁴ Com objetivo de testar essa hipótese, Ferebee e Mount realizaram um estudo em que retestaram os participantes nos seguintes intervalos: 1, 3 e 6 meses após a primeira PT. Encontraram que, quanto menor o intervalo entre a primeira PT e a subsequente, maior o percentual das aparentes "conversões".¹⁴ Essa hipótese foi posteriormente testada em prisioneiros de uma penitenciária em Illinois, E.U.A. Metade dos prisioneiros foi inicialmente testados com tuberculina e a outra metade somente com diluente. Em seguida, os participantes foram randomicamente selecionados para

um segundo teste, todos com tuberculina, em diferentes períodos (de 1 a 5 semanas após a aplicação da primeira prova). Na segunda prova, o percentual de reatores foi significativamente maior no subgrupo testado inicialmente com tuberculina.¹⁴

Logo após o estudo de Ferebee e Mount, Knight e cols. (1963)¹⁵ apresentaram um trabalho no Congresso da *American Thoracic Society*, que tinha como objetivos: a) confirmar os achados de Ferebee & Mount, citados acima; b) investigar a possibilidade de que, em alguns indivíduos, particularmente naqueles inicialmente não reatores ao PPD-S, a reativação da hipersensibilidade tardia (*booster*) estivesse relacionada com a infecção prévia por micobactérias atípicas. Quatrocentos e nove pacientes de um hospital psiquiátrico foram inicialmente submetidos à PT com PPD-S (5UT) e PPD-B (5UT). A seleção dos locais de aplicação da tuberculina foi feita de maneira randômica. Os pacientes que apresentaram reações menores do que 13mm foram arbitrariamente selecionados para repetir a PT com PPD-S. Os autores observaram que, a sensibilidade prévia com PPD-S ou PPD-B influenciou na ocorrência do fenômeno *booster*. Oitenta e dois por cento dos pacientes testados com as 2 tuberculinas, independente do diâmetro da reação inicial, demonstraram um aumento da reação na segunda PT com PPD-S, sendo que somente 30% desses pacientes, que inicialmente não reagiram à nenhuma das 2 tuberculinas, apresentaram fenômeno *booster* "positivo".

Em 1979, Thompson e cols. realizaram um estudo com o objetivo de determinar a frequência, a magnitude e as causas do fenômeno *booster* em um total de 1.478 profissionais de 10 hospitais dos E.U.A. que eram submetidos à PT de maneira seriada. Além disso, 70% desses profissionais também foram testados inicialmente com PPD-G (para avaliar sensibilidade ao *Mycobacterium scrofulaceum*). Os autores observaram que esse fenômeno ocorreu com maior frequência uma semana após a aplicação da primeira PT e raramente após esses períodos. Assinalam que tal fenômeno foi aparentemente causado pela infecção tuberculosa remota ou pela sensibilização recente ou antiga por uma ou mais micobactérias atípicas. Em áreas endêmicas para essas micobactérias acreditam ter sido a causa mais provável do fenômeno. Com base nos resultados os autores concluíram ser importante a recomendação de uma segunda PT aplicada uma semana após a primeira, em locais aonde essa prova fosse realizada de maneira seriada. Tal medida permitiria separar as reações decorrentes do fenômeno *booster* daquelas causadas por uma infecção recente.⁷ Nessa mesma ocasião Bass e Serio (1981) realizaram estudo semelhante em

profissionais de Saúde e demonstraram a ocorrência de *Booster* em 8,3%, sendo que , a eliminação desses profissionais da restestagem no ano seguinte resultou em um decréscimo na taxa de conversão de 8,7% em 1978 para 2,9% em 1979 ($p < 0,01$).

Nessa época, a prática de realizar duas PT na etapa inicial de um inquérito tuberculínico, em locais aonde essa prova fosse realizada de maneira seriada, passou a ser recomendada por diversos pesquisadores e também pela *American Thoracic Society*.^{6-9,16} No entanto, não existem recomendações na literatura a respeito da pesquisa do fenômeno *booster* entre os contatos de casos de TB pulmonar.

Critérios atuais

Apesar de terem surgido várias definições para o fenômeno *booster*, a mais aceita tem sido a seguinte: "Considera-se a existência de um fenômeno *booster* caso haja um aumento na IC de no mínimo 6 mm em relação à primeira prova e se a induração for maior ou igual a 10 mm".^{1,5} Essa diferença em diâmetros deriva de estudos que demonstraram que a variabilidade biológica na resposta ao teste e as diferenças decorrentes das técnicas de aplicação e leitura, resultam em um desvio padrão de até 3 mm na resposta final a PT.^{17-20,2} Isso significa que quando esse teste é realizado repetidamente, podemos encontrar uma variação de até 6 mm (representando 2 desvios padrões) em 95% dos indivíduos.¹ Tem sido descrita uma frequência maior do fenômeno *booster* em adultos mais velhos, provavelmente por estimulação da resposta imunológica em declínio^{7,21}, e em crianças e adultos jovens, pela reação cruzada com micobactérias atípicas ou vacinação prévia com BCG.¹⁰

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 725-35.
2. Menzies, D. Interpretation of Repeated Tuberculin Tests. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 21-51.
3. American Thoracic Society. The Tuberculin Test. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:356-63.
4. Gordin FM, Perez-Stable EJ, Flaherty D, Reid ME, Shecter G, Joe L, et al. Evaluation of a Third Sequential Tuberculin Skin Test in a Chronic Care Population. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:153-7.
5. Perez-Stable EJ, Hopewell PC, Flaherty D, Schechter G, Slutkin G. Conversion and Reversion of Tuberculin Reactions in Nursing Home Residents (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:(A)81.
6. Menzies R, Vissandjee B, Rocher I, St Germain Y. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann Intern Med* 1994; 120:190-98.
7. Comstock RG e Woolpert S. Tuberculin conversion: true or false? *Ann Rev Respir Dis* 1978; 118:215-7.
8. Thompson NJ, Glasroth LJ, Snider DE, Farer L. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis*. 1979; 119:587-97.
9. Bass JB, Serio RA. The use of the repeat skin tests to eliminate the booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:394-6.
10. Snider DE. The tuberculin Test. *Am Rev Respr Dis*. 1982; 125 (3): 108-118.
11. Sepulveda RL, Ferrer X, Latrach C, Sorensen RV. The influence of Calmette-Guérin bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults. *Am Rev Respir Dis* 1989. 142:24-8.
12. Magnus K, Edwards LB. The effect of repeated tuberculin testing on post-vaccination allergy. *Lancet* 1955; 2:613-4.
13. Narain R, Nair SS, Rao GR, Chandrasekhar P, Lal P. Enhancing of Tuberculin allergy by previous tuberculin testing. *Bull Wld Hlth Org* 1966; 34:623-35.
14. Tolderlund K, Bunch-Christensen K, Waaler H. Development and duration of BCG induced allergy in the guinea-pig. *Bull Wld Hlth Org* 1960; 22:177-84.
15. Ferebee SH, Mount WF. Evidence of booster effect in serial tuberculin testing. *Am Rev Resp Dis* 1963; 88:118-9.
16. Knight RA, Kabakjian ME, Harris NH. An investigation of the influence of PPD-B hypersensitivity on the booster effect associated with multiple tuberculin tests with PPD-S. *Am Rev Resp Dis* 1963; 88:119.
17. Committee on Diagnostic Skin Testing of the American Thoracic Society. The TB skin test. *Am Rev Respir Dis* 1979; 104:769-75.
18. Narain, R. Interpretation of the Repeat Tuberculin Test. *Tubercule* 1968; 49:92.
19. Atuk NO, Hunt EH. Serial Tuberculin Testing and Isoniazid Therapy in General Hospital Employees. *JAMA* 1971;218 (12): 1795.
20. Bryan CS, McVicker S. 1977. Tuberculosis in the Community Hospital: Lessons from a Single Year. *J Sc Med Assoc* 1977; 73: 267.
21. Gregg DB, Gibson MS. Employee Tuberculosis Control in a Predominantly Tuberculosis Hospital. *J Sc Med Assoc* 1975; 71:160.
22. Slutkin G, Perez-Stable EJ, Hopwell PC. Time Course and boosting of tuberculin reactions of tuberculin reaction in nursing home residents. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:1048-51. ■