

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

LUCILIA PEREIRA DUTRA MOLINO

**Infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* entre contatos de
pacientes com tuberculose pulmonar cavitária e não cavitária**

VITÓRIA
2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

LUCILIA PEREIRA DUTRA MOLINO

Infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* entre contatos de pacientes com tuberculose pulmonar cavitária e não cavitária

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Doenças Infecciosas.

Orientador: Prof. Dr. Reynaldo Dietze
Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Ethel Leonor Noia Maciel

VITÓRIA
2009

FICHA CATALOGRÁFICA
BIBLIOTECA DO CCS 3335. 7265

FOLHA DE APROVAÇÃO

MOLINO, L. P. D. **Infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* entre contatos de pacientes com tuberculose pulmonar cavitária e não cavitária.**
Dissertação apresentada à Universidade Federal do Espírito Santo para obtenção do título de mestre em Doenças Infecciosas.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

À memória de Maria Aparecida, minha querida mãe, pelo exemplo de humildade, bondade e paciência, e à memória de meu pai, Anivaldo, por priorizar nossa educação e cultura.

Ao meu esposo, João Anselmo

Por sempre me sentir amada e cuidada.

Para João Vitor e Luiz Henrique, filhos bondosos, meus tesouros.

Camilo, nosso sobrinho que Deus quis que amássemos como filho.

Faride e Anivaldo, meus queridos irmãos.

Gustavo, Felipe, Guilherme, Alice e Afonso, sobrinhos, todos muito especiais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço,

Ao Prof. Dr. Reynaldo Dietze, pela orientação criteriosa e inteligente neste trabalho e por me permitir usufruir da sua surpreendente paciência.

À Prof^a. Dr^a. Ethel Leonor Nóia Maciel, pela sua disposição de ser minha co-orientadora, o que fez com inteligência e peculiar elegância.

Ao Prof. Valdério do Valle Dettoni, por ser um mestre em toda sua essência. Com o senhor quero aprender sempre.

Ao Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira, meu profundo respeito e admiração pela constante disponibilidade para ensinar.

À Prof^a. Angélica Espinosa B. Miranda, por ter-me incentivado a iniciar o mestrado e sempre estar disponível em ajudar.

Ao Dr. Carlos Urbano Ferreira Júnior, meu preceptor na Residência de Infectologia, por sua disponibilidade, a qualquer tempo e hora, de continuar orientando, nas dificuldades com os pacientes.

A Geisa Fregona, enfermeira do Ambulatório de Tuberculose do Hospital Universitário “Cassiano Antônio de Moraes” (HUCAM), pelo exemplo de profissionalismo e convivência em equipe.

Ao Dr. David Jamil Hadad, pelo exemplo de dedicação aos pacientes e à ciência.

À Dr^a. Melissa, presença amiga no Ambulatório de Tuberculose do HUCAM, pela competente e delicada atenção aos pacientes.

Ao Dr. José Américo, pelo atendimento aos nossos pacientes coinfectados TBxHIV, com dedicação e muito respeito.

Aos demais colegas do Programa de Tuberculose do HUCAM, Aline, Alberta, Dorotéia e Fabiana, por completarem esta equipe, com entusiasmo e boa vontade. E aos funcionários que já não compõem a equipe, mas que também, da mesma forma, foram muito importantes na história do Programa de TB do HUCAM.

Aos profissionais dos Programas de Tuberculose dos municípios incluídos neste estudo, por me receberem com amizade, respeito e pela disponibilidade em ajudar.

Às enfermeiras Juliana L. Fávero e Letícia Molino Guidoni, pela ajuda na elaboração do banco de dados.

A todos meus amigos, por compartilharem da alegria na realização deste passo à frente na minha vida profissional, em especial a Jacqueline, pela presença amiga a toda hora na minha vida.

À família do meu esposo, por sempre entender minhas ausências com respeito e pela admiração à minha profissão.

RESUMO

Um dos principais desafios para o controle da tuberculose (TB) é ainda o pouco conhecimento disponível sobre os mecanismos intrínsecos de sua transmissão e os graus de risco associados a eles. Este estudo, uma coorte retrospectiva, teve por objetivo avaliar o risco de infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, medido pela prova tuberculínica, em contatos de pacientes com tuberculose pulmonar cavitária e não cavitária. A identificação e a seleção dos casos índices foram realizadas por meio da análise de dois bancos de dados: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e TB notes. O período abrangido foi de julho de 2003 a dezembro de 2007. Foram selecionados indivíduos residentes em quatro municípios da Região Metropolitana de Vitória (Cariacica, Serra, Vila Velha e Vitória). De todos os casos índices com idade superior a 18 anos notificados no SINAN, obteve-se os prontuários médicos para análise dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais e as informações dos respectivos contatos. A confirmação bacteriológica por cultura dos pacientes foi obtida no banco de dados TB-notes. Dos 1662 casos índices identificados, 320 preencheram os critérios de inclusão do estudo – 154 (48,1%) com doença cavitária (grupo C) e 166 (51,9%) sem doença cavitária (grupo NC) – à radiografia do tórax. Os 320 casos índices geraram 1.257 contatos. A maioria dos casos do grupo C e NC não tinha história epidemiológica de contato prévio com a doença – 70,2% e 60,1%, respectivamente. O tempo de tosse variou de 0-980 dias, com média de 93,5 dias (\pm 130 dias), e mediana, de 60 dias. Os percentis 25 e 75 foram, respectivamente, de 30 e 90 dias. O tempo de tosse, que, na prática, retrata o tempo de doença, foi maior nos pacientes do grupo C ($p=0,01$, RC 1,82, IC 95%: 1,01-3,04), quando o ponto de corte foi de 60 dias. Houve uma maior concentração de pacientes com baciloscopia positiva no grupo C, o que representa uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,00$, RC=5,86, IC 95%: 2,8-13,5). Dos 1.257 contatos arrolados, 555 (44%) eram contatos do grupo C, e 702 (56%) do grupo NC. Os dois grupos de contatos foram semelhantes em relação ao gênero, idade e resultado da radiografia do tórax. Houve, entretanto, diferença na prevalência de positividade da prova tuberculínica ($\geq 10\text{mm}$), que foi maior nos contatos do grupo C: 48% *versus* 40,6% do grupo NC ($p= 0,009$, RC 1,35, IC95% 1,07-1,7). Os casos índices com doença cavitária infectaram 1,7 vezes mais seus contatos do que os casos índices sem cavidade à radiografia do tórax (IC 95%: 0.94-3.08, $p=0,061$). Após análise de regressão logística essa associação mostrou-se estatisticamente significativa para as variáveis: tempo de tosse superior a 30 dias (RC=3,20, IC 95%: 1,5-8.6, $p=0,0007$) e positividade da baciloscopia do escarro (RC=2,47, IC 95: 1,24-4,81 $p=0,0039$). A positividade da baciloscopia do escarro também esteve associada à presença de doença cavitária. Os casos índices incluídos nessa categoria possuíam 5,86 mais chance de apresentarem exame direto do escarro positivo (IC95%: 2,8-13,5). Essas três variáveis (tempo de tosse, doença cavitária e baciloscopia positiva do escarro) estiveram relacionadas à transmissão da infecção aos contatos, quando se utilizou, como ponto de corte para análise da transmissão, a presença de infecção igual ou superior a 30% nos contatos dos respectivos casos índices. Concluímos que o tempo de tosse superior a 30 dias e a baciloscopia positiva estão fortemente associados à transmissão por *M.tuberculosis*. Esta associação teve significância limítrofe para doença cavitária.

Palavras-chave: tuberculose, transmissão, epidemiologia, fatores de risco, busca de comunicante.

ABSTRACT

The tuberculosis continues to represent a severe worldwide public health issue, particularly in developing countries. Besides early diagnosis and therapy, one of the great challenges for its control is the scarce knowledge available about the transmission mechanisms and the related risks. The retrospective cohort described in this study aims to evaluate the risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection, measured by tuberculin skin testing, in contacts of patients with cavitory and non-cavitory pulmonary tuberculosis. Identification and screening of index cases between July/2003 and December/2007 was performed based on analysis of two databases: National information system of disease notification and TB notes. Only index cases, with age above 18 years old, living at Cariacica, Serra, Vila Velha and Vitoria cities were screened. Demographic, clinical and laboratory informations of the index cases and contact informations were captured from the medical charts. Bacteriological confirmation based on mycobacterial cultures was captured from TB notes database. among the 1662 index cases identified, 320 met the inclusion criteria: 154 (48,1%) with cavitory disease (C group) and 166 (51,9%) with non-cavitory disease (NC group) based on chest xray. among these 320 index cases, 1257 contacts were identified. most cases of C and NC groups denied previous contact with tuberculosis: 70,2% and 60,1%, respectively. index cases reported cough ranging between 0 and 980 days; mean of 93,5 and median of 60 days; 25 and 75 percentis were 30 and 90 days, respectively. period of cough, which represent time of disease, was higher in the c group ($p=0,01$, OR 1,82, IC 95%:2,8-13,5) when the threshold was 60 days. higher number of positive sputum smear patients was observed in the C group ($p < 0,00$, OR=5,86, IC 95%: 2,8-13,5). among the 1257 enrolled contacts, 555 (44%) were contacts of the C group and 702 (56%) of the NC group patients. both groups were similar regarding gender, age and chest xray images. however, more reactors to tuberculin skin testing (PPD ≥ 10 mm) were found among contacts of C group: 48% versus 40,6% ($p= 0,009$, OR1,35, IC 95% 1,07-1,7). Taking into account images observed in chest xray, *M tuberculosis* infection rate was 1,7 higher among contacts of cavitory in comparison with non-cavitory patients. After logistic regression analysis this association was statistically significant for two variables: period of cough ≥ 30 days ($p=0, 0007$ OR=3, 20, IC 95%: 1, 5-8.6,) and positivity of sputum smears ($p=0, 0039$ OR=2, 47, IC 95: 1, 24-4, 81). Positivity of sputum smears was also related to the presence of cavitory disease. Index cases included in C group had 5, 86 more chance of having positive sputum smear (IC 95%: 2, 8-13, 5). Using infection prevalence rate of 30% or more as the threshold for transmission analysis, the three following variables were related to infection transmission to contacts: period of cough, cavitory disease and positive sputum smear. It was concluded that: a period of cough ≥ 30 days was associated with TB infection; smear positivity was associated with a higher chance of infection among contacts. The association between cavitory disease and TB infection transmission to contacts was marginally statistically significant.

Keywords: tuberculosis, transmission, contact tracing, risk factors, epidemiology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Número estimado de casos de tuberculose por país, 2009.....	15
Figura 2: Desenho da coorte histórica do estudo.....	33
Figura 3: Fluxograma de inclusão dos casos índices do estudo.....	39
Figura 4: Fluxograma de inclusão dos contatos do estudo.....	42

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Resultado, classificação e interpretação da prova tuberculínica, segundo II Consenso Brasileiro de Tuberculose, 2004. 29
- Tabela 2:** Número total de casos de tuberculose pulmonar triados e arrolados, de acordo com o município de notificação no período de 2003-2007..... 40
- Tabela 3:** Distribuição dos 320 casos índices de tuberculose pulmonar segundo a presença ou não de cavidade à radiografia do tórax e município de notificação no período de 2003-2007. 40
- Tabela 4:** Distribuição dos 320 casos índices segundo dados sociodemográficos e clínico-laboratoriais, estratificados de acordo com a presença ou não de cavidade à radiografia do torax..... 41
- Tabela 5:** Dados demográficos e laboratoriais dos 1.257 contatos de casos índices cavitários e não cavitários 43
- Tabela 6:** Associação entre variáveis dos casos índices (presença de cavitação, tempo de tosse, baciloscopia e sexo) e transmissão da infecção aos seus respectivos contatos. 44
- Tabela 7:** Análise de regressão logística das variáveis de presença de cavidade, tempo de tosse ≥ 30 dias e positividade da baciloscopia de escarro, utilizando-se como desfecho a variável “transmissão da infecção aos contatos” com ponto de corte de 30%..... 45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μm	– micrômetro
AIDS	– Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
BCG	– Bacilo Calmette-Guérin
BK	– Bacilo de Koch
CASS	– “Cough aerosol sampling system”
CFP10	– “10 kDA culture filtrate protein”
ESAT6	– “6 kDA early secreted antigenic target”
EUA	– Estados Unidos da América
HIV	– Vírus da Imunodeficiência Adquirida
ICR	– “Intelligent character recognition”
IFN- γ	– “Interferon-gama “
IGRAS	– “Interferon gama release assessment”
IL	– “Interleukin”
LACEN/ES	– Laboratório Central do Estado do Espírito Santo
LJ	– “Lowestein Jansen”
<i>M. africanum</i>	– <i>Mycobacterium africanum</i>
<i>M. bovis</i>	– <i>Mycobacterium bovis</i>
<i>M. pinnipedii</i>	– <i>Mycobacterium pinnipedii</i>
<i>M. tuberculosis</i>	– <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NDI	– Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo
OCR	– “Optical Character Recognition”
OMR	– “Optical Mark Recognition”
OMS	– Organização Mundial de Saúde
PPD	– “Purified Protein Derivative”
RC	– Razão de Chance
RFLP	– “Restriction Fragment Polymorphism “
RMGV	– Região Metropolitana da Grande Vitória
RNI	– produtos intermediários do nitrogênio

- ROI – produtos intermediários do oxigênio
- SESA-ES – Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Espírito Santo
- SINAN – Sistema Nacional de Notificação e Agravos
- SPSS – “Statistical Pacckage for the Social Sciences”
- TB – Tuberculose
- TBMR – Tuberculose multirresistente
- TB-notes – Banco de dados *on line*, direcionado para o diagnóstico da TB desenvolvido pelo NDI/UFES
- TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa
- TSA – Teste de sensibilidade a drogas
- UFCs – Unidades formadoras de colônias
- UFES – Universidade Federal do Espírito Santo
- WHO – “World Heath Organization”
- XDR-TB – “Extensively drug resistance TB”

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1. EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE.....	15
1.2. O AGENTE ETIOLÓGICO	17
1.3. PATOGENIA	18
1.4. TRANSMISSÃO	20
1.5. RISCO DE INFECÇÃO E ADOECIMENTO POR TUBERCULOSE	22
1.6. PROVA TUBERCULÍNICA	28
2. OBJETIVO	31
3. PACIENTES E MÉTODOS	32
3.1. CENÁRIO DO ESTUDO	32
3.2. DELINEAMENTO DO ESTUDO E COLETA DOS DADOS.....	32
3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DO ESTUDO	34
3.3.1 Casos índices.....	34
3.3.2. Contatos.....	35
3.4. CONFIRMAÇÃO BACTERIOLÓGICA DOS CASOS ÍNDICES	35
3.5. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DA TUBERCULOSE	35
3.6. PROVA TUBERCULÍNICA	36
3.7. CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA	36
3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.....	36
3.9. ASPECTOS ÉTICOS.....	37
4. RESULTADOS	38
4.1. CASOS ÍNDICES	38
4.2. CONTATOS DOS CASOS ÍNDICES	42
5. DISCUSSÃO	46
6. CONCLUSÕES	51
7. REFERÊNCIAS	52
ANEXO A – AVALIAÇÃO DE CASOS ÍNDICES E CONTATOS	61
ANEXO B – COMUNICANTES DE CASOS NOVOS DE TUBERCULOSE	62
ANEXO C – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	63

1. INTRODUÇÃO

1.1. EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE

A tuberculose (TB), doença milenar que concedeu a Robert Koch, em 1905, o prêmio Nobel pelo descobrimento do agente etiológico *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) e a Selman Abraham Waksman, em 1952, pela descoberta da estreptomicina, primeiro antimicrobiano eficaz contra a TB, continua sendo um grave problema de saúde pública.

A doença apresenta distribuição mundial, com predomínio nos países de menor desenvolvimento socioeconômico. Dados recentes mostram que a TB se mantém como maior causa de doença e morte em todo o mundo, especialmente na Ásia e na África. O continente africano é responsável por 85% dos casos notificados, sendo que, dos 15 países com maior taxa de incidência, 12 encontram-se nesse continente (Figura 1) (WHO GLOBAL REPORT, 2009).

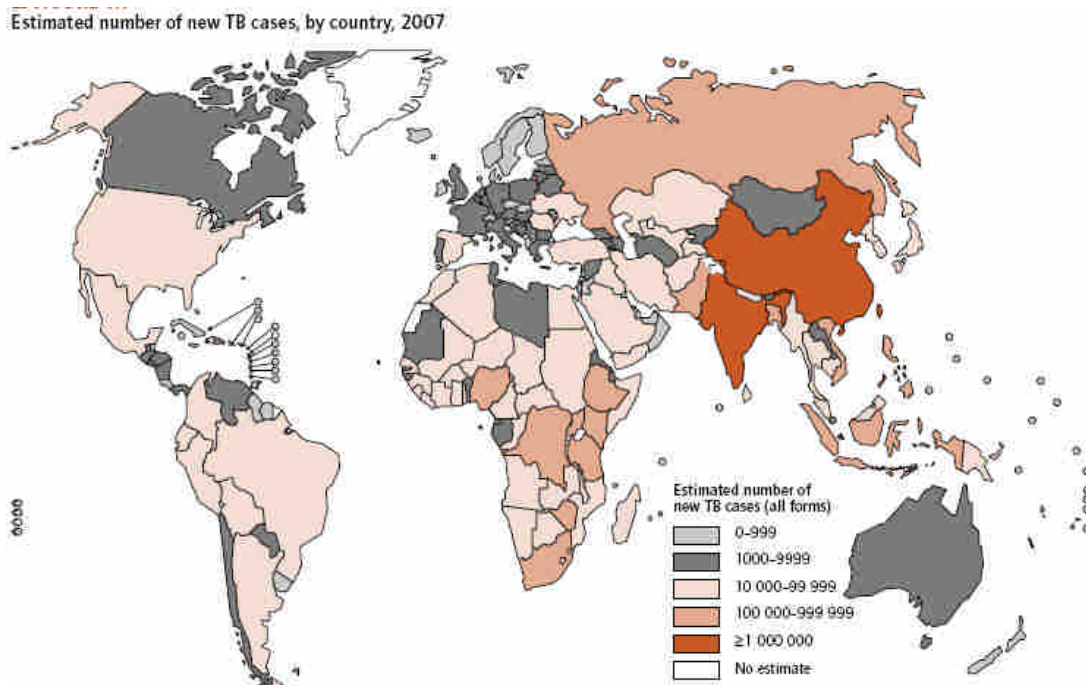


Figura 1: Número estimado de casos de tuberculose por país, 2009.

Fonte: World Health Organization, 2009.

Em 1993, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a tuberculose uma doença reemergente e considerou a situação mundial como “estado de emergência”, com base na estimativa de que cerca de dois bilhões de pessoas estejam infectadas pelo bacilo da tuberculose (aproximadamente 30% da população mundial) e na ocorrência de oito a nove milhões de casos novos e três milhões de óbitos a cada ano (FRIEDEN et al., 2003; STYBLO, 1991; WHO, 2003).

O relatório da OMS de 2009 registrou a ocorrência de 9,27 milhões de casos novos de TB, 1,37 milhões coinfectados com HIV, 1,3 milhões de mortes em 2007, dos quais 456 mil estavam coinfectados com o HIV (WHO, 2009).

Além do número crescente de casos da doença, o problema da resistência do bacilo às drogas vem também aumentando nas duas últimas décadas. A resistência ao esquema atual de tratamento, inicialmente restrita às duas principais drogas (isoniazida e rifampicina), foi denominada de tuberculose multirresistente (TBMR). No final da década de 1990, a resistência expandiu-se para, pelo menos, uma das drogas injetáveis (aminoglicosídeos e capreomicina) e para as fluoroquinolonas, todas elas drogas de segunda linha utilizada no tratamento da TB. Esse novo padrão de resistência, batizado com a sigla de XDR-TB (*extensively drug resistance TB*), foi descrito em 45 países. Em 2007, a OMS estimou que, a cada ano, surjam 500 mil casos de TBMR, dos quais 7% (35.000) teriam o padrão XDR-TB (WHO, 2009).

No Brasil, em 2006, foram notificados à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde 70.112 casos novos de TB, o que resultou em um coeficiente de incidência anual médio de 48 casos novos/100.000 habitantes. Destes, cerca de 80% apresentavam a forma pulmonar da TB (74% eram bacilíferos), a forma mais contagiosa da doença. A taxa anual de óbitos é da ordem de 3,0 a 3,6/100.000 habitantes, perfazendo um total de cerca de 6.000 óbitos/ano (BRASIL, 2009).

No cenário nacional, o Espírito Santo aparece em 16.º lugar em número de casos notificados. A incidência anual, em 2008, foi de 39.74 casos novos /100.000 habitantes, para todas as formas de tuberculose, estando abaixo da média nacional e da incidência média da Região Sudeste, que é de 53 casos novos/100.000 habitantes/ano. A resistência à isoniazida detectada varia de 5-7%, os casos de TBMR estão abaixo de 1% e não existe notificação de casos de XDR-TB no Estado (ESPÍRITO SANTO, 2009).

De acordo com os dados do Sistema Nacional de Notificações e Agravos (SINAN) da Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Espírito Santo (SESA-ES), no período de julho de 2003 a dezembro de 2007, que correspondem ao período do nosso estudo, foram notificados aproximadamente 5.269 novos casos de todas as formas de TB, dos quais, a maior parte – 3.183 (60,4%) – era proveniente da Região Metropolitana da Grande Vitória (RMGV), sendo que 2.825 (53,6%) casos pertenciam aos municípios de Vitória, Vila Velha, Serra e Cariacica (ESPÍRITO SANTO, 2009).

Apesar de todo o avanço no conhecimento da TB, ainda existem muitas lacunas a serem esclarecidas como, por exemplo, os fatores que determinam a progressão ou não da infecção para doença, marcadores microbiológicos de cura e fatores envolvidos na transmissão da doença, uma vez que a maioria dos pacientes não possui história epidemiológica de contato. O nosso estudo pretende avaliar se a transmissão de infecção por *M.tuberculosis* é maior entre contatos de casos índices com e sem doença cavitária.

1.2. O AGENTE ETIOLÓGICO

Em 24 de março de 1882, Robert Koch comunicou à Academia Germânica de Ciências a descoberta do micro-organismo causador da tuberculose (TB), que foi denominado *M. tuberculosis*, também conhecido como Bacilo de Koch (BK) (MURRAY, 2004; SANTOS NEVES, 1984).

O gênero *Mycobacterium* pertence à família *Mycobacteriaceae*, subordem *Corynebacterineae*, ordem *Actinomycetales*, que compreende pequenos micro-organismos em forma de bastão, com dimensões de 0,2 - 0,7 x 1,0-10µm, imóveis, que não possuem flagelos, não formam esporos e não são encapsulados. Esses micro-organismos diferem dos demais gêneros bacterianos em uma série de aspectos, muitos dos quais relacionados à composição de sua parede celular, que se apresenta com uma grande quantidade e variedade de lipídeos, os quais agem na formação do granuloma. Estima-se que, aproximadamente, 60% do peso seco seja devido à presença de ácidos graxos tais como ácidos micólicos e ceras, o que lhe confere resistência peculiar ao álcool-ácido, evidenciada pela técnica de

coloração de Ziehl-Neelsen, além da resistência a álcalis, ácidos, antissépticos e a um amplo espectro de antibióticos (WAYNE; KUBICA, 1986).

Apesar da abundância de espécies existentes no gênero, 133 espécies e 11 subespécies são reconhecidas oficialmente até o momento; apenas algumas de suas representantes se adaptaram a algum tipo de hospedeiro ou se tornaram patogênicas para animais e humanos. Dentre as que merecem destaque, está o *M. tuberculosis*, que, sem hospedeiros intermediários, reservatórios no meio ambiente ou vetores, encontrou no homem o seu reservatório natural e mantenedor da espécie (EUZÉBY, 2008; WOLINSKY, 1979).

O *M. tuberculosis* é um bacilo aeróbio estrito, considerado intracelular facultativo por sua capacidade de multiplicar-se e sobreviver no interior de células fagocitárias. Seu tempo de geração é longo, de 14 a 18 horas, em temperaturas próximas a 37°C (KAUFMANN, 2001; METCHOCK; NOLTE; WALLACE JR, 1999).

Os bacilos que causam a TB estão agrupados no Complexo *Mycobacterium tuberculosis*, composto por *M. tuberculosis*, responsável pela maioria dos casos de TB humana; *M. bovis*, causador da doença em gado e eventualmente em outros tipos de animais, inclusive no homem; a cepa atenuada *M. bovis* [Bacilo Calmette-Guérin (BCG)], utilizada para vacinação; *M. africanum*, um grupo heterogêneo de isolados também responsáveis pela TB na África; *M. microti*, um patógeno isolado com pouca frequência, causador da doença em imunocomprometidos; *M. pinnipedii*, isolado em animais marinhos além das subespécies recentemente identificadas; *M. tuberculosis* subsp. *caprae*, encontrada principalmente em caprinos, e *M. tuberculosis* subsp. *canetti*, isolada na África e na Europa (SOOLINGEN et al., 1998; ARANAZ et al., 1999; METCHOCK; NOLTE; WALLACE JR, 1999; MILTGEN et al., 2002).

1.3. PATOGENIA

Após a chegada de *M. tuberculosis* aos alvéolos do hospedeiro, o sistema imune irá definir um dos seguintes eventos: a) imediata eliminação do patógeno; b) infecção crônica ou latente; c) progressão para doença (forma primária) (FISHMAN, 1998).

Se ocorrer falha do sistema imune inato em eliminar o bacilo, este irá proliferar dentro das células do sistema fagocítico mononuclear (macrófagos alveolares), ocorrendo destruição da célula infectada e alguns bacilos. Esse processo dispara a produção pelos macrófagos de citocinas e quimiocinas, destacando-se, entre elas, a IL-12 e IL-18. Essas citocinas ativam linfócitos T, especialmente T CD4, que passam a produzir o interferon-gama (IFN- γ), que agirá sobre os macrófagos, aumentando a fagocitose e a liberação do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Essas duas citocinas são cruciais na formação do granuloma, o qual é responsável pela tentativa de interrupção da progressão da doença.

Se a multiplicação bacteriana não for contida nesse estágio, a infecção progride com o aumento do tubérculo e com a extensão da infecção para os linfonodos regionais (complexo primário) e para o parênquima pulmonar (complexo de Ghon). O bacilo continuará a se multiplicar até que uma resposta celular efetiva se desenvolva, o que, geralmente, ocorre entre duas e oito semanas. Porém, caso a proliferação bacteriana não seja contida nessa fase, a infecção progride, com destruição do parênquima pulmonar (granuloma caseoso), levando à formação de cavitação. São importantes, nesse processo de caseificação, os antígenos bacterianos, o TNF- α , os produtos intermediários do oxigênio (ROI) e do nitrogênio (RNI) produzidos pelos macrófagos, assim como a produção de perforinas e granzinas pelas células T citotóxicas. Caso não ocorra o controle da infecção nesse estágio, o bacilo pode disseminar-se para outros órgãos do corpo, fenômeno conhecido como disseminação miliar da doença (FRIEDEN et al., 2003; STEWART; ROBERTSON; YOUNG, 2003).

Como descrito acima, o processo infeccioso que se instala após o contágio por *M. tuberculosis* pode permanecer restrito a um segmento do pulmão ou se disseminar por via linfática, hematogênica ou brônquica para focos secundários locais (pulmão ou linfonodos regionais) ou em outros órgãos do corpo. Quando ocorre progressão para doença, esta ocorre geralmente nos primeiros seis meses ou até dois anos após o contágio. Quando o início da doença ocorre mais tardiamente (após dois anos), a tuberculose é denominada de secundária ou pós-primária, e assume-se que ocorra a partir da reativação de bacilos em focos latentes da infecção ou por reinfeção exógena (STEAD, 1967; STYBLO, 1991).

1.4. TRANSMISSÃO

O conceito atual da transmissão da TB por aerossóis se consolidou com os trabalhos de Wells na década de 40 (WELLS, 1948). Estes autores postularam que a TB era transmitida pela via aérea por meio de partículas microscópicas de um a cinco micras de tamanho, contendo dois a três bacilos viáveis no seu interior, denominados “Núcleos de Wells”. Somente esses núcleos, produzidos pela tosse, fala ou espirro, seriam capazes de chegar aos alvéolos e iniciar a infecção. As partículas maiores seriam levadas pelas correntes de ar ou se precipitariam nas superfícies existentes no ambiente. As de tamanho médio seriam retidas na mucosa do trato respiratório superior ou removidas dos pulmões por meio da tosse ou do movimento mucociliar (RATCLIFF, 1952).

A capacidade de atomização das secreções para a formação de partículas contagiantes correlaciona-se às características físico-químicas do escarro e ao vigor da tosse, de tal modo que escarros espessos e aderentes produzem uma menor quantidade de partículas infectantes, e os escarros aquosos, uma maior quantidade de aerossóis. Apenas 1% dos bacilos em suspensão no ar (Núcleos de Wells) permanece viável por algumas horas. Para tal, é necessário que esses aerossóis sejam produzidos em locais fechados, com pouca renovação de ar e baixa exposição à luz solar, que desidrata as partículas, destruindo os bacilos (BATES, 1980).

Os primeiros modelos humanos de transmissão da TB foram desenvolvidos no final da década de 1950, por Riley et al. (1959), a partir dos achados de Wells na década de 1940, utilizando cobaias como animais sentinela (WELLS, 1948). Nesse estudo, os pacientes com TB eram confinados em uma enfermaria especialmente construída com ventilação controlada. Um grupo de cobaias era colocado ao lado do paciente, e outro, dentro de uma câmara onde chegava o ar coletado por ductos de exaustão da enfermaria. Inicialmente, os autores postularam que os cobaias próximos ao leito do paciente teriam maior chance de infecção. Entretanto não houve diferença nos índices de infecção dos animais colocados próximos aos pacientes e aqueles que recebiam o ar dos ductos de exaustão. Os autores concluíram, então, que a transmissão ocorria por meio dos aerossóis produzidos pela tosse dos pacientes, partículas estas que podiam infectar mesmo a distância. Outra constatação do

estudo foi a de que a capacidade de transmissão variava entre os pacientes internados. Apenas um pequeno número de pacientes foi responsável pela maioria das infecções.

Posteriormente, surgiram várias publicações sobre a transmissão da tuberculose em situações de “confinamento respiratório” em que o momento da transmissão pôde ser estabelecido, tornando ainda mais consistente a teoria da transmissão aérea da doença. Podemos citar como exemplo a transmissão em uma aeronave por uma comissária de bordo com TB, que, durante cinco meses de trabalho, infectou 212 tripulantes e 59 passageiros (DRIVER, 1994).

Outro estudo clássico foi o do surto de TB a bordo do submarino americano Richard E. Byrd, onde um tripulante com doença cavitária infectou 139 (45%) dos 308 ocupantes do submarino (HOUK et al., 1968).

Recentemente, dois estudos experimentais confirmaram os resultados de Riley et al. (1959). O primeiro deles, publicado por Fennelly e colaboradores, utilizando metodologia diferente, reforçou, de forma indireta, os dados do estudo anterior. Estes autores estudaram, por meio de duas metodologias, a contagiosidade potencial de pacientes com TB nas primeiras semanas de tratamento: a) baciloscopia direta e cultura semiquantitativa de escarro e b) contagem de unidades formadoras de colônias (UFCs), em um equipamento batizado de Cough Aerosol Sampling System (CASS), especialmente desenvolvido para esse estudo. Esse equipamento avaliou, de forma quantitativa, a capacidade de produzir aerossóis infectantes pelo paciente, medida pela contagem das UFCs que cresciam em seis placas de cultura colocadas em um cilindro, dentro do qual os pacientes eram solicitados a tossir. Dos 16 pacientes com baciloscopia e cultura semiquantitativa de escarro positiva avaliados, somente quatro (25%) apresentaram cultura positiva no CASS, confirmando novamente os resultados do estudo de Riley et al. acerca da variabilidade dos pacientes em gerar aerossóis capazes de produzir infecção.

O segundo estudo publicado em 2008 por Escombe et al. (2008) utilizou o mesmo desenho do estudo de Riley, diferindo somente no fato de que os pacientes com a doença eram todos portadores da coinfeção TB-HIV. Como no estudo de Riley et al., os autores utilizaram cobaias como “marcadores” de infecção. Os animais eram avaliados mensalmente com prova tuberculínica, e os que apresentavam o teste positivo eram autopsiados para confirmação da infecção/doença. Dos 292 cobaias

expostos, 159 (54,4%) apresentaram prova tuberculínica positiva e 129 (45,6%) tiveram confirmação laboratorial de tuberculose. Houve uma grande variabilidade na taxa mensal de infecção entre os cobaios (0% a 53%). Os autores concluíram que pacientes HIV positivos apresentaram grande variabilidade na contagiosidade e que alguns eram altamente contagiantes (ESCOMBE et al., 2008).

1.5. RISCO DE INFECÇÃO E ADOECIMENTO POR TUBERCULOSE

Os fatores de risco associados à infecção e ao adoecimento em TB são distintos entre si. O risco de infecção em pessoas expostas a um caso índice depende basicamente da combinação de três fatores: a) contagiosidade do caso índice, b) o grau de exposição do contato ao caso índice e c) grau de susceptibilidade do contato à infecção. Por sua vez, a contagiosidade do caso índice depende da quantidade e virulência do bacilo no escarro, da frequência da tosse e da capacidade de produzir aerossol (citada anteriormente). Apesar de óbvias, estas duas últimas variáveis nunca foram avaliadas de forma sistemática em estudos controlados. Como exemplo, podemos citar o estudo de Loundon e Spohn (1969) realizado no Texas, EUA. O estudo tinha por objetivo correlacionar a frequência da tosse e a contagiosidade de pacientes com TB. Foram avaliados 63 pacientes e seus contatos domiciliares. O índice de positividade da prova tuberculínica em contatos de pacientes que tossiam menos que 12 vezes por noite foi de 27,5% (14/46) contra 43,9% (25/46) nos pacientes que tossiam mais que 48 vezes por noite. Apesar de distintos, esses percentuais não apresentaram diferença estatística devido, provavelmente, ao pequeno tamanho amostral e à ausência de controle da variável “tempo de doença”. Os autores mostraram, também, que houve redução de 50% na frequência da tosse após a segunda semana de tratamento. Essa redução da tosse, aliada à diminuição do número de bacilos no escarro, devido ao tratamento, poderia explicar a redução da contagiosidade dos pacientes com a doença após esse período.

A maior contagiosidade de casos índices com baciloscopia positiva em relação àqueles com baciloscopia negativa já foi demonstrada em diversos estudos. Dentre os principais estudos, podemos citar os de Shaw e Wynn (1954) e o de Grzybowski,

Barnett e Styblo (1975). Os primeiros autores realizaram, na Inglaterra, em 1953, o estudo pioneiro e clássico sobre o assunto. Eles estudaram contatos de casos índices estratificados em três grupos: indivíduos com baciloscopia positiva, baciloscopia negativa/cultura positiva e indivíduos com suspeita clínica da doença, porém sem confirmação bacteriológica. Os casos índices com baciloscopia positiva foram responsáveis por 73 casos secundários. Já os casos índices com baciloscopia negativa e cultura positiva e aqueles somente com suspeita clínica foram responsáveis, respectivamente, por somente dois e cinco casos secundários. Nesse mesmo estudo, os autores avaliaram também a transmissibilidade do *M. tuberculosis* em crianças, contatos dos mesmos grupos de casos índices citados acima. Para tal, utilizaram a prova tuberculínica como marcador de infecção. A positividade da prova tuberculínica foi de 65,2%, 26,8% e 17,6%, respectivamente.

No segundo estudo, realizado no Canadá, os autores avaliaram 19.960 contatos de casos índices estratificados em baciloscopia positiva e baciloscopia negativa/cultura positiva. O marcador de infecção foi a prova tuberculínica. A prevalência de positividade da prova tuberculínica entre os contatos de casos índices com baciloscopia positiva foi de 35% contra 9% entre os contatos de pacientes com baciloscopia negativa/cultura positiva. O índice de adoecimento também foi maior no primeiro grupo: 5,9% *versus* 0,8%.

A carga bacilar de pacientes com tuberculose está relacionada à presença de doença cavitária. Diversos estudos demonstraram que pacientes com tuberculose pulmonar cavitária têm maior carga bacilar no escarro (CANETTI, 1955; GOMES; SAAD JÚNIOR; STIRBULOV, 2003; RATHMAN et al., 2003; MATSUOKA et al., 2004; PALACI et al., 2007).

No estudo pioneiro de Canetti (1955), a carga bacilar foi quantificada por meio da comparação do número de colônias obtidas em cultura semiquantitativa em meio Lawestein Jansen (LJ), semeado com material retirado da parede de cavidades e de áreas sem necrose caseosa de pulmões de pacientes que haviam falecido com a doença. Os estudos de Rathman et al. (2003), Gomes, Saad Júnior e Stirbulov (2003) e Matsuoka et al. (2004) quantificaram a carga bacilar de pacientes com e sem cavidade à radiografia do tórax, utilizando somente a baciloscopia quantitativa do escarro.

O estudo recente de Palaci et al. (2007) é o mais abrangente deles. Neste, a carga bacilar do escarro de pacientes com e sem cavidade foi avaliada por meio de cultura e baciloscopia quantitativa do escarro e do tempo de positividade da cultura do escarro em sistemas automatizados de cultura em meio líquido. Esses autores mostraram que a carga bacilar estava relacionada não só à presença de cavidade como também à extensão da doença. Os pacientes com cavidades positivavam as culturas em menos da metade do tempo que os pacientes sem essa condição (3,5 *versus* 9 dias). Também houve diferença estatisticamente significativa entre o número de colônias de pacientes com e sem cavidade ao exame radiológico do tórax.

Do ponto de vista epidemiológico, somente um estudo tentou quantificar o impacto da presença de cavidade à radiografia de tórax na transmissão da infecção. Reichler et al. (2002) analisaram dados epidemiológicos de 2.095 contatos de 349 casos índices com confirmação bacteriológica de tuberculose diagnosticados no ano de 1996 nos EUA. Os autores encontraram maior transmissão entre contatos de casos índices com cavidade e baciloscopia positiva em relação àqueles com somente baciloscopia positiva: 104/168 (62%) *versus* 59/180 (33%). Uma importante variável não incluída nesse estudo foi o tempo de doença dos casos índices.

Outro estudo que merece ser mencionado correlacionou a presença ou não de doença cavitária associada à baciloscopia positiva no escarro, não com a infecção, mas com a proporção de adoecimento entre os contatos. Nesse estudo, Guwatudde et al. (2003) encontraram um risco de coprevalência de adoecimento de 1,97 (IC 95%: 1,05-3,71) vezes maior entre contatos de casos índices cavitários em relação a contatos de casos índices sem cavidade à radiografia do tórax e de 2,39 (IC95%: 1,23-4,63) entre contatos de casos índices com exposição do contato por tempo ≥ 18 horas diárias. Outra variável relacionada à incidência de doença entre os contatos foi a presença de tosse crônica nos casos índices (OR=15,47 IC95%: 5,21-45,95).

O aumento de casos da coinfeção TB-HIV levantou a questão sobre a importância epidemiológica desses pacientes na transmissão da doença. Essa situação ainda é controversa, apesar de um estudo retrospectivo realizado na Itália ter mostrado que os pacientes com TB-HIV infectaram mais seus contatos do que os pacientes soronegativos (DI PERRI et al., 1993). Estudos posteriores mostraram que

pacientes com TB-HIV eram menos contagiantes (ESPINAL et al., 2000; CARVALHO et al., 2001).

Mais recentemente um estudo realizado em Gâmbia, África, por de Jong et al. (2008) demonstrou que contatos (HIV-) expostos a casos índices portadores de doença causada por *M. tuberculosis* adoeceram mais do que aqueles expostos a casos índices portadores de doença causada por *M. africanum* (2,9% versus 1%). Entretanto não houve diferença nos índices de infecção entre os dois grupos.

A virulência do bacilo tem sido correlacionada nas últimas duas décadas com o adoecimento de pacientes com o *M.tuberculosis*. Um estudo realizado em Gâmbia, África, por de Jong et al, 2008 demonstrou que contatos (HIV neg) expostos a casos índices portadores de doença causada por *M.tuberculosis* adoeceram mais do que aqueles expostos a casos índices portadores de doença causada por *M. Africanum* (2,9% versus 1%). Várias cepas têm sido descritas, dentre elas uma das mais estudadas e motivo de preocupação devido à possibilidade de disseminação mundial é a cepa W-Beijin, com padrão de virulencia bem definido em modelos animais. Esta cepa possui também características fenotípicas e genotípicas distintas e está associada com doença extrapulmonar e resistência à drogas (NICOL MP; WILKINSON, 2008). Outra cepa, a “HN878” pertencente à linhagem W-Beijin causou diversos surtos em Houston, TX, USA, entre 1995 e 1998, embora as circunstâncias clínicas nunca tenham sido completamente esclarecidas (TSENOVA et al., 2005). Em camundongos imunocompetentes esta cepa apresentava progressão mais rápida para o óbito (MANCA et al., 2001) e em coelhos (meningite experimental) se disseminava mais rapidamente, produzia doença mais grave e maior proliferação bacilar (TSENOVA et al., 2005). Outra cepa bem estudada é a “CH “que causou um grande surto na cidade de Leicester, Reino Unido, caracterizado por uma alta proporção de infectados que evoluíram para doença (23%) em um ano (NEWTON et al., 2006).

Atualmente a cepa de maior repercussão epidemiológica, devido à sua alta letalidade e resistência expandida a drogas é a cepa “KZN” descrita em Kwazulu-Natal, na Africa do Sul por Gandhi et al em 2006. Dos 53 pacientes 52 evoluíram para o óbito em torno de 16 dias após o diagnóstico. Dos pacientes testados para HIV, 44 eram positivo.

O grau de exposição de contatos a casos índices de TB também já foi motivo de inúmeros estudos. Dentre eles, podemos citar dois, realizados em locais com diferentes prevalências da doença. O primeiro estudo, conduzido nos Estados Unidos por Rose et al. (1979), avaliou, durante três anos, 1.590 contatos de TB. A taxa de infecção entre os contatos intra e extradomiciliares de casos índices com baciloscopia positiva foi, respectivamente, de 46,4% e 34% ($p < 0,01$). Os autores concluíram que a positividade do escarro e a proximidade com o caso índice atuaram sinergicamente na transmissão de infecção

O segundo estudo mencionado anteriormente foi realizado por Gutawadde et al. (2003) em Kampala, Uganda. A taxa de coprevalência da doença entre contatos de casos índice com tempo de exposição ≥ 18 horas diária foi de 13,3% *versus* 3,4% (OR=2,39, IC95%: 1,23-4,63). O tipo de moradia (Muzigos - tipo de habitação comunitária) também se associou a uma maior frequência de adoecimento: 6,3% *versus* 2,3% (OR=2,12, IC 95%: 1,13-3,95).

A “superpopulação domiciliar” já foi apontada como fator de risco para transmissão da TB em diversos estudos em que esta variável foi considerada (LIENHARDT, et al., 2001; TEKKELE et al., 2002; COKER et al., 2006).

Outra variável teoricamente relacionada a duas das variáveis descritas acima (proximidade do caso índice e carga bacilar) é o tempo de doença do caso índice, que também pode ser expresso pelo tempo de tosse, um dos principais sintomas da doença. Entretanto a maioria dos estudos publicados que avaliam fatores de risco para infecção estabelece como critério para definição de caso índice um ponto de corte ≥ 3 meses para tempo de doença, o que dificulta a avaliação desta variável, uma vez que não há grupo de comparação (RATHI et al., 2002; LIENHARDT et al., 2003).

Um único estudo realizado em Gâmbia por Lienhardt et al. (2003) avaliou o tempo de tosse como fator de risco para transmissão de TB em crianças. Os autores estudaram 384 contatos com idade inferior a cinco anos, de 206 casos índices com tempo de tosse estratificado em 1-4, 5-10 e >10 semanas. A positividade da prova tuberculínica aumentou quando o tempo de tosse foi maior. Os autores concluíram que houve associação entre positividade da prova tuberculínica e tempo de tosse, quando este era superior a 10 semanas (OR=2,72 e IC95%=1,33-5,55).

Vários estudos também têm correlacionado a prevalência da infecção com exposições ocupacionais como, p. ex., profissionais e estudantes da área da saúde. Esses profissionais, pela frequência de exposição inerente a suas atividades, poderiam ser comparados, do ponto de vista de risco de infecção, aos contatos domiciliares de casos índices. Nesse sentido, estudo realizado entre estudantes de Medicina e Enfermagem da UFES mostrou que os estudantes de Enfermagem possuíam a maior prevalência de positividade na prova tuberculínica (20,3%), quando comparados com estudantes de Medicina (18,4%) e estudantes de Economia (6%) (MACIEL et al., 2007). Em estudo semelhante, a taxa anual de conversão da prova tuberculínica em estudantes de Enfermagem foi de 10,5% contra 0,5%, estimado na população em geral (MACIEL et al., 2005).

Um estudo realizado na Universidade Federal do Rio de Janeiro com alunos de Medicina avaliou o risco de conversão tuberculínica e encontrou um risco quatro vezes maior de infecção pelo *M. tuberculosis* (IC 1,06 - 12,1), quando comparados com os alunos do período básico (SILVA; CUNHA; KRITSKI, 2004).

O grau de susceptibilidade do contato à infecção é um fator importante na determinação da infecção/adoecimento por TB. O sexo e a idade estão relacionados ao risco de infecção e/ou progressão para doença. Não se observou diferença em relação ao sexo na prevalência de positividade da prova tuberculínica até a adolescência, quando ela aumenta entre os indivíduos do sexo masculino. Essa diferença poderia ser explicada somente por um maior grau de exposição devido a aspectos culturais, mas poderia refletir uma susceptibilidade ligada ao gênero (SUTHERLAND; SVENDOVA; RADHAKRISHNA, 1982).

Sabe-se, também, que as crianças com menos de cinco anos de idade têm um risco aumentado de desenvolver TB após infecção primária. Posteriormente, esse risco diminui até os 12 anos de idade e aumenta novamente em adultos jovens. Além de possíveis fatores imunológicos ligados a essa faixa etária, especula-se também se o inóculo da infecção, nesses casos, poderia contribuir para esse desfecho (COMSTOCK; LIVESAY; WOOLPERT, 1974; Fine PEM, 1994).

Estudos realizados com gêmeos univitelinos apontam para a participação de fatores genéticos na susceptibilidade a infecção. Eles estariam ligados aos alelos HLA-DR2. Também já foram implicados, nesse aumento de susceptibilidade à doença, polimorfismos no gene NRAMP1, mutações nos receptores de interferon gama e

IL12, dentre outros (COMSTOCK, 1978; BRAHMAJOTHI et al., 1991; BLACKWELL et al., 1995; ; VIDAL et al., 1997; ALTARE et al., 1998; de JONG et al., 1998).

Talvez o melhor exemplo de susceptibilidade ao adoecimento por tuberculose seja a infecção por HIV. A evolução da infecção latente para o adoecimento difere entre indivíduos imunocompetentes e infectados pelo HIV. Na primeira situação, a chance de progressão para doença é de 10% ao longo da vida e, no infectado pelo HIV, essa chance passa a ser de 8% a 10% ao ano. Esse elevado percentual de progressão para doença em pacientes HIV positivos com infecção tuberculosa latente (prova tuberculínica positiva ou lesões residuais à radiografia do tórax) fundamenta a recomendação de quimioprevenção para TB nesses pacientes. (BRASIL, 2002 b).

1.6. PROVA TUBERCULÍNICA

A tuberculina foi usada pela primeira vez por Robert Koch, em 1890, na tentativa de tratar a doença. Ele havia cultivado o bacilo em caldo de carne glicerinado, obtendo, após esterilização, filtração e evaporação, um líquido escuro-pardo ao qual deu o nome de tuberculina. As doses de tuberculina utilizadas por Koch no tratamento dos pacientes produziram muitos efeitos colaterais, inclusive morte, o que o levou a abandonar a ideia. Em 1907, o pediatra austríaco Clemens Von Piquet, utilizou novamente o extrato bruto da tuberculina produzida por Koch, porém em doses menores, mostrando que, se utilizada em baixas doses, a tuberculina produzia, nos doentes, uma reação inflamatória local de pequena intensidade. Estava, assim, descoberta a prova tuberculínica que proporcionou grande avanço nos conhecimentos da clínica e epidemiologia da tuberculose (ROSEMBERG; TARANTINO, 2002).

A partir de então, a infecção latente da TB passou a ser classicamente avaliada pela prova tuberculínica. Os derivados purificados da tuberculina foram produzidos em 1940, no Instituto Henry Phipps, na Filadélfia, pela professora de bioquímica da Universidade de Chicago, Florence Siebert. O *Purified Protein Derivative* (PPD), como passou a ser também conhecida a tuberculina, é disponível em três concentrações: 1, 5 e 250 unidades de tuberculina (REICHMAN, 1979).

A tuberculina utilizada no Brasil (PPD-Rt23), recomendada pela OMS, equivale a 2UT de tuberculina. Ela é utilizada segundo técnica e material preconizados pela OMS, em administração intradérmica, no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 ml (BRASIL, 2004).

A leitura da prova tuberculínica deve ser realizada de 72 a 96 horas após a aplicação, e sua interpretação está padronizada (Tabela 1).

Tabela 1: Resultado, classificação e interpretação da prova tuberculínica, segundo II Consenso Brasileiro de Tuberculose, 2004.

Resultado	Classificação	Interpretação
0-4mm	Não reator	Não infectado ou hipersensibilidade reduzida.
5-9mm	Reator fraco	Infecção por <i>M. tuberculosis</i> ou <i>Mycobacterium sp</i> ou reação ao BCG.
≥10mm	Reator forte	Infecção, doente, ou vacinado com BCG há menos de 2 anos.

Nota: BCG: Bacilo Calmette-Guérin.

Fonte: Brasil, 2004.

Os resultados da prova tuberculínica podem ser alterados por algumas condições como, por exemplo: doenças imunodepressoras (sarcoidose, AIDS, doenças linfoproliferativas e outras neoplasias, imunodepressão transitória vacinação com vírus vivos, gravidez, tratamentos com corticosteroides ou outras drogas imunodepressoras, crianças com menos de dois meses de vida e adultos acima de 65 anos (BRASIL, 2004).

Recentemente, métodos imunológicos *in vitro* denominados *Interferon Gama Release Assessment* (IGRAS) também têm sido utilizados na avaliação da infecção latente. Esses métodos, teoricamente mais específicos (não sofreriam interferência de micobactérias ambientais e da vacinação BCG), avaliam, de forma quantitativa, a produção de interferon gama por linfócitos T estimulados com antígenos específicos do *M. tuberculosis* (CFP10 e ESAT 6). Esses métodos têm demonstrado diversas

vantagens sobre a prova tuberculínica como, p. ex., boa especificidade, por ser realizado *ex vivo* e, portanto não necessitarem do retorno do paciente para leitura do teste, ausência de reações adversas decorrentes da aplicação do teste tuberculínico, erros de leitura, ausência de efeito *booster*. Entretanto o teste tem custo elevado, realização complexa, necessita de pessoal treinado para sua realização e, ainda, precisa ser validado para que possa ser utilizado em escala maior (MENZIES; PAI; COMSTOCK, 2007).

2. OBJETIVO

Analisar a transmissão de infecção por *M. tuberculosis* entre contatos expostos a pacientes com doença pulmonar cavitária e não cavitária, definida pela radiografia do tórax, com a utilização da prova tuberculínica como marcador de infecção.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. CENÁRIO DO ESTUDO

A amostra do estudo foi extraída do banco de dados do SINAN, do *software TB notes*^{1*} e dos prontuários médicos dos pacientes matriculados nos Programas de Controle de TB de quatro municípios, dos sete que compõem a RMV, quais sejam: Cariacica, Serra, Vila Velha e Vitória. O período de inclusão de casos foi entre julho de 2003 a dezembro de 2007, nos quatro locais de estudo. O número de casos de TB pulmonar no período de estudo, nesses municípios, foi 1.662. Cada município contribuiu, em número de pacientes arrolados, da seguinte forma: Cariacica, 81 (15,0%); Serra, 79 (13,2%); Vila Velha, 67 (11,3%); e Vitória, 93 (18,6%), totalizando os 320 casos arrolados (Figura 2).

Esses municípios foram escolhidos por serem próximos, por representarem 53,6% das notificações de TB do Estado, por terem características semelhantes tais quais: existir, em cada um deles, dois programas de controle de TB, ser o tratamento centralizado, e ser a equipe treinada pela Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo (SESA-ES). Essas características garantiram, desse modo, que o atendimento ao caso índice e seus contatos estivessem padronizados de acordo com as normas preconizadas pelo Programa Nacional de Controle da TB.

3.2. DELINEAMENTO DO ESTUDO E COLETA DOS DADOS

Foi realizado um estudo de coorte histórica para analisar a transmissão de infecção pelo *M. tuberculosis* de casos índices para seus contatos. A identificação dos casos índices obedeceu à seguinte ordem: a) levantamento de todos os casos de TB

¹ *Software* desenvolvido pelo Núcleo de Doenças Infecciosas (NDI) da Universidade Federal do Espírito Santo e utilizado nos Programas de Controle de Tuberculose dos municípios de Cariacica, Serra, Vila Velha e Vitória. O *TB-Notes* é um banco de dados *on line*, direcionado para o diagnóstico da TB e atualizado em tempo real com resultados laboratoriais de baciloscopia, cultura de escarro e teste de sensibilidade a drogas (TSA).

pulmonar com idade superior a 18 anos, notificados no SINAN; b) busca e análise dos prontuários desses pacientes e respectivos contatos nos PCT de cada município; c) exclusão dos pacientes que não preenchem os critérios de inclusão do estudo; d) confirmação de evidência bacteriológica por cultura no banco de dados *TB-Notes* dos indivíduos não excluídos na etapa anterior.

Consideramos o início do tratamento do caso índice como avaliação da “exposição” e avaliação do contato como “desfecho”, este período foi de até 45 dias com média de 28 dias.

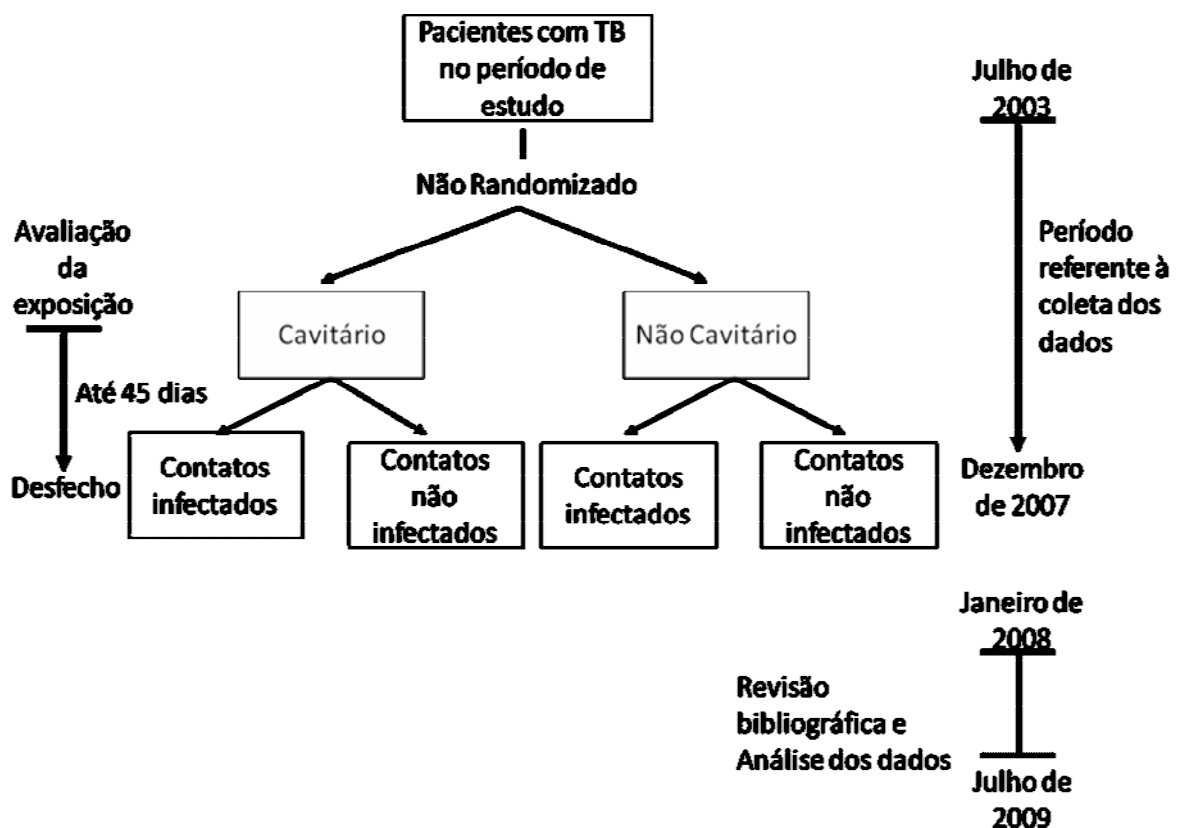


Figura 2: Desenho da coorte histórica do estudo.

Fonte: Adaptado de Gordis, 2004.

Os dados dos contatos foram extraídos do formulário intitulado “Avaliação dos contatos de casos novos de tuberculose pulmonar”, que se encontravam anexados aos prontuários dos casos índices em todas as Unidades do estudo. A lista de contatos era preenchida por um membro da equipe de enfermagem, que realizava a prova tuberculínica e encaminhava o contato para a realização da radiografia de tórax e, posteriormente, para o atendimento médico, que acontecia em até 45 dias

após a avaliação do caso índice (ANEXO A). Os contatos que não preenchiam os critérios de inclusão foram excluídos do estudo.

Após esse procedimento, os dados foram transcritos manualmente para um formulário de relato de casos criado pelo *software Verity Teleform* versão 9.1 para *Windows*. Além da criação e da padronização do formulário, esse *software* automatiza e valida o processo de leitura dos formulários por meio de tecnologia *Optical Character Recognition (OCR)*, *Intelligent Character Recognition (ICR)* e *Optical Mark Recognition (OMR)*. Esse procedimento elimina a necessidade de dois digitadores para a entrada de dados, o que garante maior acurácia na construção do banco de dados. As seguintes variáveis foram incluídas no formulário de relato de casos do estudo (ANEXO A):

- a) casos índices: município de residência, sexo, idade, baciloscopia e cultura de escarro, história de contato prévio com TB, tempo de tosse, presença ou não de cavidade – esta última variável definiu a categoria de exposição do estudo; e
- b) contatos: idade, sexo, resultado da radiografia do tórax, resultado da prova tuberculínica – para a categorização do desfecho do estudo, foi definido como transmissão de infecção, quando 30% ou mais dos contatos apresentassem o resultado da prova tuberculínica maior ou igual a 10mm.

3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DO ESTUDO

3.3.1 Casos índices

Foram estabelecidos os seguintes critérios para os casos índices:

- a) Caso novo de TB pulmonar notificado no SINAN, com confirmação bacteriológica por cultura no *TB-Notes*;
- b) Idade igual ou superior a 18 anos;
- c) Resultado laboratorial negativo da sorologia para HIV registrado em prontuário;
- d) Existência de, pelo menos, um contato avaliado; e
- e) Existência do laudo da radiografia do tórax no prontuário.

3.3.2. Contatos

Os contatos incluídos no estudo foram aqueles listados no formulário de avaliação de contatos. Normalmente estes contatos são identificados a partir de informação dos casos índices e de uma triagem individual e subjetiva realizada pela equipe de enfermagem, que exclui pessoas com contato esporádico com o paciente.

- a) Existência de resultado da prova tuberculínica;
- b) Ausência de história prévia de TB entre os contatos no prontuário;
- c) Comparecimento para consulta de exame de contato; e
- d) Vacinação com BCG há mais de dois anos, definida pela idade registrada no formulário de avaliação.

3.4. CONFIRMAÇÃO BACTERIOLÓGICA DOS CASOS ÍNDICES

Os procedimentos microbiológicos (baciloscopia e cultura) foram realizados nos laboratórios dos municípios incluídos no estudo. A identificação do *M. tuberculosis* foi realizada pelo Laboratório Central (LACEN) e pelo Laboratório de Micobacteriologia do Núcleo de Doenças Infecciosas (NDI) da Universidade Federal do Espírito Santo. Os métodos de coloração das lâminas de baciloscopia utilizados foram Ziel-Nilsen para os exames procedentes do LACEN e Fluorescência com auramina para os realizados no NDI. Os procedimentos bacteriológicos foram realizados de acordo com as recomendações do Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras micobactérias (BRASIL, 2008).

3.5. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DA TUBERCULOSE

As radiografias do tórax desse estudo foram avaliadas por radiologistas dos serviços conveniados aos Programas de Controle de TB, seguindo normas próprias de cada serviço. A informação sobre a presença ou ausência de cavidade foi extraída do laudo radiológico anexado ao prontuário do paciente.

3.6. PROVA TUBERCULÍNICA

As provas tuberculínicas foram realizadas por profissionais (enfermeiras ou técnicos de enfermagem) treinados e certificados pela Secretaria Estadual de Saúde. A administração do PPD Rt23 foi intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1ml. A leitura foi feita 72h após a aplicação.

Foram considerados infectados por *M. tuberculosis* todos os contatos com resultado da prova tuberculínica maior ou igual a 10 mm, conforme estabelece o Ministério da Saúde (MS) (BRASIL, 2002b).

3.7. CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra foi calculado estimando-se uma taxa de prevalência de infecção de 30% entre contatos de pacientes sem cavidade e uma taxa de 45% entre os contatos de pacientes com cavidade. Utilizou-se um intervalo de confiança de 95% e poder de teste de 80%. O tamanho da amostra estimado foi de 300 pacientes: 150 com doença cavitária e 150 sem doença cavitária (WHO, 2009).

3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Na análise estatística dos dados, utilizou-se o *software Statistical Pacckage for the Social Sciences (SPSS-data entry)* versão 10.0. A frequência das variáveis qualitativas dos casos índice e contatos foram avaliados por meio de análise descritiva dos dados. Nas variáveis quantitativas, utilizou-se a média, o desvio-padrão e a amplitude de variação.

Na análise de associações entre as variáveis, utilizou-se o teste qui-quadrado com correção de Yates ou teste exato de Fischer, quando apropriado. Para todas as estatísticas, foi calculado o intervalo de confiança de 95%.

A razão de chances e respectivos intervalos de confiança foram calculados por meio de análise bivariada e tiveram por objetivo estimar o grau de associação entre a exposição a casos índices cavitários ou não cavitários e o desfecho do estudo, que

foi a transmissão de infecção para 30% ou mais dos contatos. Este percentual levou em consideração a estimativa de prevalência mundial de infecção por *M. tuberculosis* de 30% do modelo teórico de Stiblo, 1991.

Para avaliar o efeito simultâneo entre as variáveis de desfecho e de exposição e as outras variáveis do estudo, foi realizada uma análise multivariada de regressão logística. Foram incluídas no modelo as variáveis com valores de p menores que 0,05 na análise bivariada.

3.9. ASPECTOS ÉTICOS

Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo sob o número 108/08 (ANEXO C). As coletas dos dados no SINAN, *TB-Notes* e prontuários dos pacientes tiveram a anuência dos responsáveis pelos dados no NDI, SESA e Programas de Controle da Tuberculose dos municípios estudados.

4. RESULTADOS

4.1. CASOS ÍNDICES

A análise do arquivo de dados do SINAN no período de julho de 2003 a dezembro de 2007 identificou 2.230 casos de tuberculose em indivíduos maiores de 18 anos, nos municípios de Cariacica, Serra, Vila Velha e Vitória, sendo 1662 (74,5%) casos de TB pulmonar. Destes, 60,7% (1.010/1.662) foram excluídos pelos seguintes motivos: 103 (10,2%) por não terem contatos identificados no prontuário, 67 (6,6%) por serem casos de recidiva, 133 (13,2%) por terem sorologia positiva para o HIV, 547 (54,2%) por não terem o registro do resultado da sorologia para HIV no prontuário, 160 (15,8%) por não terem o laudo da radiografia do tórax no prontuário do caso índice. Dos 652 que haviam preenchido os critérios de busca no SINAN e nos prontuários, 332 (50,9%) foram excluídos por falta de confirmação bacteriológica (cultura) da doença no programa *TB-Notes*. Portanto foram incluídos no estudo 320 casos índices: 154 (48,1%) com doença cavitária e 166 (51,9%) sem cavitação à radiografia do torác. Os casos com e sem doença cavitária passaram a ser identificados como Grupo C e Grupo NC (Figura 3).

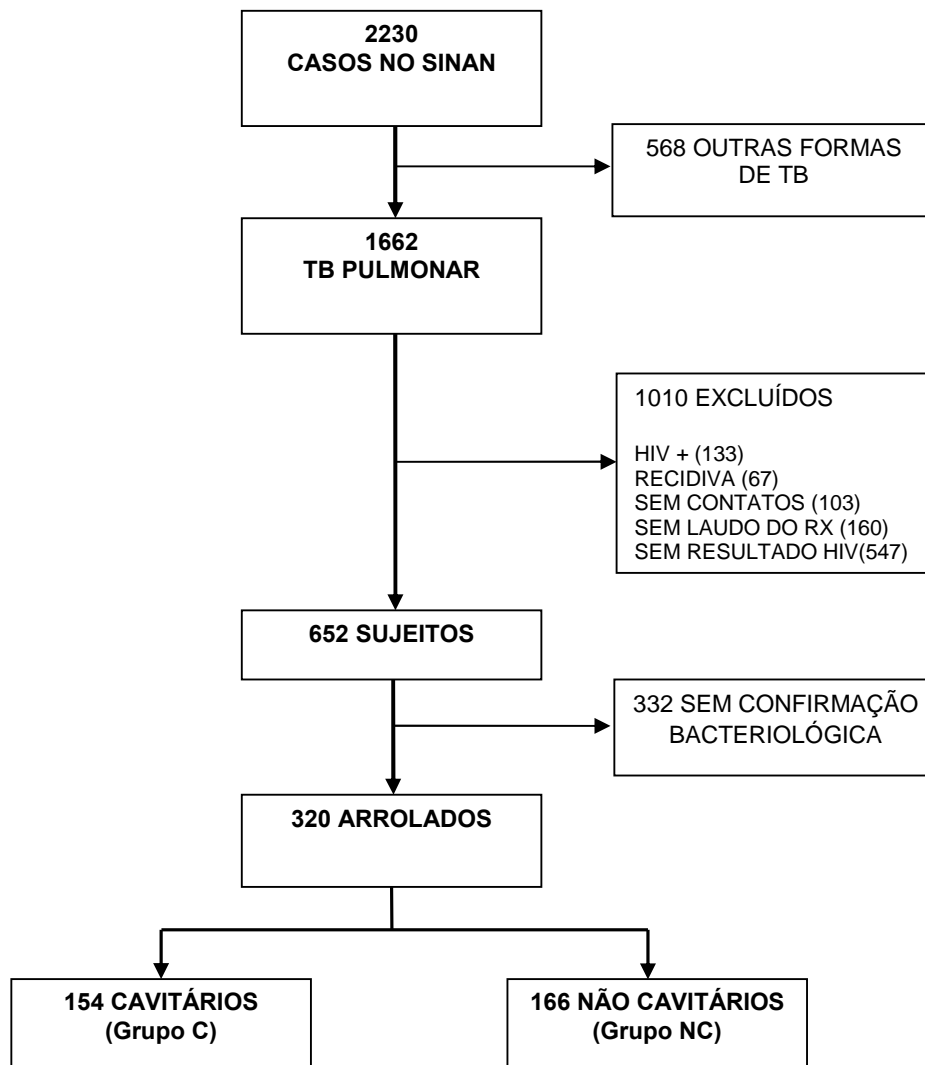


Figura 3: Fluxograma de inclusão dos casos índices do estudo.

A estratificação dos casos de tuberculose pulmonar triados e arrolados no estudo, de acordo com o município de notificação, está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2: Número total de casos de tuberculose pulmonar triados e arrolados, de acordo com o município de notificação no período de 2003-2007.

Municípios	Casos de TB pulmonar*	Pacientes arrolados no estudo
Cariacica	414	81 (15,0%)
Serra	407	79 (13,2%)
Vila Velha	472	67 (11,3%)
Vitória	369	93 (18,6%)
Total	1662	320 (14,3%)

Nota: *Idade \geq 18 anos; TB: Tuberculose.

A distribuição dos 320 casos índices arrolados no estudo de acordo com a presença ou não de cavidade à radiografia de tórax e o município de notificação pode ser visualizada na Tabela 3.

Tabela 3: Distribuição dos 320 casos índices de tuberculose pulmonar segundo a presença ou não de cavidade à radiografia do tórax e município de notificação no período de 2003-2007.

Município	Casos de Tuberculose Pulmonar *			
	Cavitário		Não cavitário	
	N	%	N	%
Cariacica	43	27,9	38	22,9
Serra	30	19,5	49	29,5
Vila Velha	31	20,1	36	21,7
Vitória	50	32,5	43	25,9
Total	154	100	166	100

Nota: *Idade \geq 18 anos.

A Tabela 4 mostra a distribuição dos 320 casos índices segundo dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais. Em relação às variáveis demográficas, gênero e idade, não houve diferença estatística entre os casos índices com e sem cavitação à radiografia do tórax. A média de idade foi de $38,8 \pm 12,9$ anos (21–75 anos) e $39,0 \pm 11,9$ anos (21–80 anos), respectivamente, nos pacientes cavitários e não cavitários.

Em relação às variáveis clínico-laboratoriais, a maioria dos pacientes, em ambos os grupos (C=70,2% e NC=60,1%), não tinha história epidemiológica de contato prévio com pacientes com tuberculose. O tempo de tosse variou de 0-980, dias média de 93,5 dias (\pm 130 dias), e mediana de 60 dias. Os percentis 25 e 75 foram,

respectivamente, de 30 e 90 dias. O tempo de tosse que, na prática, retrata o tempo de doença, foi maior nos pacientes do grupo C ($p= 0,01$, RC 1,82, IC 95%: 1,01-3,04), quando o ponto de corte foi maior ou igual a 60 dias. Houve uma maior concentração de pacientes com baciloscopia positiva no grupo de pacientes cavitários, o que caracteriza uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,000$ RC=5,86, IC 95%: 2,8-13,5).

Tabela 4: Distribuição dos 320 casos índices segundo dados sócio demográficos e clínico-laboratoriais, estratificados de acordo com a presença ou não de cavidade à radiografia do tórax.

Variáveis	Apresentação Radiológica		Valor de p	RC (IC 95%)
	Grupo C (n=154)	Grupo NC (n=166)		
Sócio demográficas				
Sexo				
Masculino (%)	104 (67,5)	95 (57,8)	0,06*	0,64 (0,39-1,04)
Feminino (%)	50 (32,5)	71 (42,2)		
Idade: média \pm dp (Min-Max)	38,8 \pm 12,9 (21 – 75)	39,0 \pm 11,9 (21 – 80)	0,630**	NA
Clínico-laboratoriais				
História Epidemiológica				
Sim (%)	42 (29,8)	63 (39,9)	0,04*	0,61 (0,37-1,01)
Não (%)	99 (70,2)	95 (60,1)		
Tempo de tosse (dias)				
< 30 (%)	11 (8,0)	18 (11,0)	0,25*	0,63 (0,26-1,47)
\geq 30 (%)	143 (92,0)	148 (89,0)		
< 60 (%)	38(24,6)	62 (37,3)	0,014*	1,82 (1,01-3,04)
\geq 60 (%)	116 (75,4)	104 (62,7)		
Baciloscopia				
Positiva (%)	144 (93,5)	118 (70,5)	0,000*	5,86 (2,8-13,5)
Negativa (%)	10 (6,5)	48 (29,5)		

Nota: RC: razão de chance; *Teste qui-quadrado; ** Teste de Mann-Whitney para comparação de distribuições; NA: não se aplica.

4.2. CONTATOS DOS CASOS ÍNDICES

A partir da análise dos prontuários dos 320 casos índices, foram identificados 1.586 contatos de casos novos de TB pulmonar. Destes, 329 (20,7%) foram excluídos: 297 (90,2%) por não terem comparecido à consulta de contatos, 24 (7,3%) por terem sido vacinados há menos de dois anos e oito (2,4%) por relatarem TB no passado. Portanto 1.257 contatos foram incluídos no estudo (Figura 4). A média de contatos arrolados por caso índice foi de quatro e mediana de três. A definição de “vacinado há menos de dois anos” no nosso estudo considerou a idade registrada no formulário de avaliação de contatos uma vez que o nosso Estado nunca adotou política de revacinação BCG.

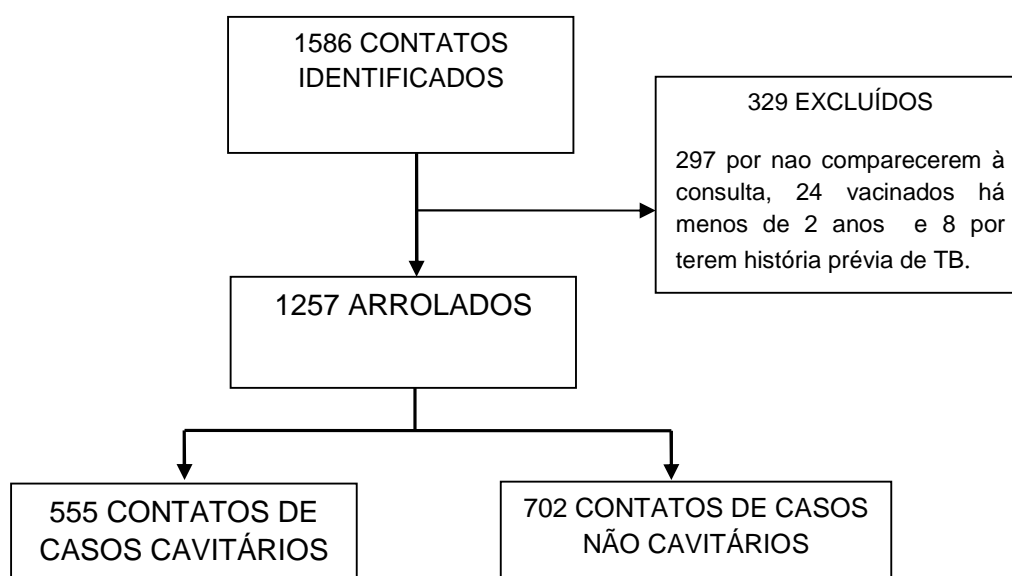


Figura 4: Fluxograma de inclusão dos contatos do estudo.

Dos 1.257 contatos arrolados, 555 (44%) eram contatos de casos índices cavitários, e 702 (56%) eram contatos de casos índices não cavitários. Os dois grupos de contatos foram semelhantes em relação ao gênero, à idade e ao resultado da radiografia do tórax. Encontramos apenas 30 contatos que não tinham informação sobre o resultado da radiografia de tórax, 11(2%) nos contatos de pacientes cavitários e 19 (2,7%) nos contatos de pacientes não cavitários. A única diferença estatisticamente significativa detectada foi na prevalência de positividade na prova

tuberculínica, que foi maior no grupo de contatos de casos índices com lesão cavitária (48% *versus* 40,6%) $p=0,009$ (Tabela 5).

Tabela 5: Dados demográficos e laboratoriais dos 1.257 contatos de casos índices cavitários e não cavitários

Variáveis	Contatos de Casos Índices		Valor de p	RC (IC 95%)
	Cavitário n=555 (%)	Não Cavitário n=702 (%)		
Sócio demográficas				
Sexo				
Masculino (%)	233 (42,0)	273 (38,9)	0,27*	1,13 (0,90-1,44)
Feminino (%)	322 (58,0)	429 (61,1)		
Idade: média \pm dp (Min – Max)	26,6 \pm 18,7 (02 – 91)	25,5 \pm 18,3 (02 – 84)	0,398**	NA
Clínico-laboratoriais				
PPD				
Reator \geq 10 mm	266 (48,0)	285 (40,6)	0,009	1,35 (1,07-1,70)
Não reator < 10 mm	289 (52,0)	417 (59,4)		
Radiografia do Tórax				
Suspeito (%)	15 (2,7)	09 (1,3)	0,07*	2,12 (0,86-5,54)
Normal (%)	529 (95,3)	674 (96,0)		

Nota: RC: razão de chance; *Teste qui-quadrado; NA: não se aplica.

Os casos índices com doença cavitária infectaram 1,7 vezes mais seus contatos do que os casos índices sem cavidade à radiografia do tórax (IC 95%: 0.94-3.08, $p=0,061$). Essa associação se mostrou estatisticamente significativa para as variáveis: tempo de tosse superior a 30 dias (RC=3,64, IC 95%: 1,5-8.6, $p=0,0007$) e positividade da baciloscopia do escarro (RC=2,47, IC 95: 1,24-4,81 $p=0,0039$). Entretanto, tanto o gênero dos casos índices ($p=0,76$) como o tempo de tosse, quando analisado no período menor ou maior que 60 dias ($p=0,47$), não estiveram associados à transmissão da infecção para seus respectivos contatos (Tabela 6).

Tabela 6: Associação entre variáveis dos casos índices (presença de cavitação, tempo de tosse, baciloscopia e sexo) e transmissão da infecção aos seus respectivos contatos.

Casos Índices Variáveis	Porcentagem de casos índices que infectaram seus respectivos contatos		Valor de p	RC (IC 95%)
	<30%	≥30%		
Presença Cavitação				
Não (%)	41/66 (62,1)	125/254 (49,2)	0,061	1,69 (0,94-3,08)
Sim (%)	25/66 (37,9)	129/254 (50,8)		
Tempo de Tosse				
0 a 30 dias (%)	13/66 (19,7)	16/254 (6,3)	0,0007*	3,64 (1,51-8,60)
≥ 30 dias (%)	53/66 (80,3)	238/254 (93,7)		
< 60 dias (%)	23/66 (34,8)	77/254 (30,3)	0,47	1,23 (0,65-2,25)
≥ 60 dias (%)	43/66 (65,2)	177/254 (69,7)		
Baciloscopia				
Negativa (%)	20/66 (30,3)	38/254 (15,0)	0,0039*	2,47 (1,24-4,81)
Positiva (%)	46/66 (69,7)	216/254 (85,0)		
Sexo				
Masculino (%)	40/66 (60,6)	95/254 (37,4)	0,76	0,91 (0,51-1,70)
Feminino (%)	26/66 (39,4)	159/254 (62,6)		

Nota: RC: razão de chance.

A Tabela 7 mostra as razões de chance ajustadas pela análise de regressão logística simultânea de quatro variáveis. Esse cálculo foi feito utilizando-se um modelo de regressão logística que incluiu como desfecho a variável transmissão da infecção nos contatos com um ponto de corte de 30%. A exposição para o referido desfecho foi a variável presença de cavidade. Incluímos, também, outras duas variáveis (tosse com ponto de corte de 30 dias e baciloscopia), que se mostraram significativas na análise bivariada. Das variáveis analisadas nesse modelo, somente o tempo de tosse e a positividade da baciloscopia do escarro apresentaram significância estatística (RC 3,2, IC 95%: 1,4-7,2, $p = 0,005$ e RC 1,98, IC 95%: 1,01-3,91, $p=0,05$).

Tabela 7: Análise de regressão logística das variáveis de presença de cavidade, tempo de tosse ≥ 30 dias e positividade da baciloscopia de escarro, utilizando-se como desfecho a variável “transmissão da infecção aos contatos” com ponto de corte de 30%.

Variável	RC* (IC 95%)	Valor de p
Presença de cavidade	1,36 (0,76 -2,48)	0,300
Tosse ≥ 30 dias	3,20 (1,43 -7,20)	0,005
Baciloscopia positiva	1,98 (1,01 - 3,91)	0,048

Nota: * Razão de Chance.

5. DISCUSSÃO

O estudo dos contatos de casos índices com tuberculose pulmonar ativa é, provavelmente, o desenho de estudo epidemiológico ideal para avaliação da transmissão da doença. Como exemplo, podemos citar os estudos que estabeleceram que os pacientes bacilíferos são mais contagiantes que os não bacilíferos (SHAW; WYNN, 1954; GRZYBOWISKI; BARNETT; STYBLO, 1975; ROSE et al., 1979). Utilizamos esse mesmo desenho de estudo para avaliar se pacientes com cavidade à radiografia do tórax tinham mais chance de transmitir a infecção aos seus respectivos contatos.

O nosso estudo foi realizado em quatro municípios da Região Metropolitana de Vitória, onde a rede laboratorial diagnóstica para TB é de boa qualidade, se comparada ao restante do País, uma vez que, a partir de 2007, todos os municípios incluídos nesse estudo passaram a dispor de cultura universal de escarro para todos os indivíduos com suspeita clínica da doença, fato único e pioneiro no País. Nossa casuística também é representativa do Estado do Espírito Santo, uma vez que 53% dos casos notificados da doença eram oriundos dos municípios estudados.

Quanto aos motivos de exclusão do estudo para os casos índices, o dado que mais chamou atenção foi a falta de registro do resultado da sorologia para HIV em 547 (54,2%) dos prontuários, apesar de ser recomendação do Programa Nacional da Tuberculose a realização de testagem para o HIV em todos os pacientes com TB.

A realização da radiografia do tórax, apesar de apenas ser sugerida pelo Programa Nacional de Controle de Tuberculose, quando disponível, ocorreu em 97,5% dos contatos, como descrito também por Gazetta et al. (2002). A solicitação desse exame nos parece uma ferramenta importante no convencimento do contato quanto à necessidade de sua avaliação. Porém, nesse estudo, alterações radiológicas suspeitas de TB foram encontradas em apenas 29 contatos (2,3%), dos 1.257 avaliados. Esses dados também podem ser úteis na discussão sobre a necessidade de realização da radiografia de tórax para todos os contatos de casos índices da doença.

Em relação aos achados sócio demográficos na amostra estudada, a média de idade dos pacientes arrolados foi de 38 anos. Esse grupo etário é o mais acometido

pela doença no País, como descrito pelo MS e por diversos estudos brasileiros (MENEZES et al., 1998; MATOS, 2004; LIMA et al., 2004; HIJJAR et al., 2005; LEMOS).

A predominância do sexo masculino foi evidenciada, tanto no nosso estudo (62% versus 38%), quanto na maioria dos estudos publicados na literatura (VIDAL et al., 1997; MENEZES et al., 1998; REICHLER et al., 2002; HIJJAR et al., 2005).

Essa maior frequência da doença em pacientes do sexo masculino provavelmente deve-se a fatores como o tabagismo, alcoolismo, fatores ocupacionais/culturais mais prevalentes no sexo masculino; deve-se, também, à proteção contra infecções que as mulheres apresentam durante a fase reprodutiva relacionada ao estrogênio (RUFFINO; RUFFINO-NETTO, 1979; KEIN, 2004; LIENHARDT et al., 2005; ADRIE et al., 2007; FALAGAS; MOURTZOUKOU; VARDAKAS, 2007).

No nosso estudo, houve maior número de casos cavitários da doença entre pacientes do sexo masculino. Essa diferença, apesar de limítrofe ($p=0,06$, $RC=0,64$, $IC95: 0,39-1,04$), não foi estatisticamente significativa pelo critério de significância adotado no nosso estudo. Estudo realizado por Palaci et al. (2007) evidenciou maior predominância de doença cavitária em pacientes do sexo masculino (70% versus 30%, $p=0,04$). A menor frequência dessa apresentação da doença em pacientes do sexo feminino poderia ser explicada por um diagnóstico mais precoce da tuberculose nesse grupo de pacientes, se considerarmos que a cavitação faz parte da história natural da doença. Dados não publicados do NDI sobre atraso no diagnóstico da TB mostraram que uma demora acima de 90 dias no diagnóstico da doença estava associada a uma chance maior de doença cavitária nesses indivíduos ($p=0,04$, $RC=1,7$, $IC95\% 1,03-2,74$).

A grande maioria dos pacientes nos dois grupos estudados não referia história epidemiológica de contato prévio com a doença ($C= 70,2\%$ versus $NC= 60,1\%$). Esse achado aparentemente paradoxal do ponto de vista epidemiológico foi também descrito por Lienhardt et al. (2005), em um estudo em que somente 25% dos casos índices tinham alguma história epidemiológica de tuberculose, e por Horna-Campos et al. (2007), em Lima, Peru, em que apenas 40% dos casos índices tinham história conhecida de contato prévio. Esse elevado número de pacientes sem história epidemiológica de contato com a doença teria duas explicações:

a) os pacientes moram/moraram em regiões com alta prevalência da doença em que a transmissão teria ocorrido fora do ambiente domiciliar, em locais de aglomeração como: em transporte coletivo, festas, igrejas, salas de aulas, *shopping centers*, etc. Exemplo disso é um trabalho publicado por Horna-Campos et al. (2007), em Lima, Peru, em que os autores estimaram um risco aumentado (RC= 4,09 IC 1,06-23,09) de contrair a doença em usuários de transporte coletivo, comparados àqueles que utilizavam transporte individual; e

b) a doença é consequência de uma reativação endógena da doença adquirida em passado distante. Esse elevado percentual de casos índices sem história epidemiológica da doença é preocupante do ponto de vista da saúde pública, porque adiciona mais um complicador para o controle da doença.

No nosso estudo, os casos índices com tempo de tosse acima de 60 dias tinham 1,8 vezes mais chance de apresentarem doença cavitária ($p=0,014$, IC95%: 1,01-3,04). Quando o ponto de corte para avaliação do tempo de tosse foi de 30 dias, não houve diferença entre a presença ou não de doença cavitária entre os casos índices. Esses achados, como mencionado acima, estão provavelmente relacionados à história natural da doença que, por sua vez, se relaciona ao tempo de doença aqui representado pelo tempo de tosse. A positividade da baciloscopia do escarro também esteve associada à presença de doença cavitária. Os casos índices incluídos nessa categoria possuíam 5,86 (IC95%: 2,8-13,5) mais chance de apresentarem exame direto do escarro positivo. Estas três variáveis (tempo de tosse, doença cavitária e baciloscopia positiva do escarro) estiveram relacionadas à transmissão da infecção aos contatos, quando se utilizou como ponto de corte para análise da transmissão a presença de infecção igual ou superior a 30% nos contatos dos respectivos casos índices. Dessas três variáveis, somente a presença de doença cavitária apresentou valor próximo da significância ($p=0,06$) na análise bivariada e não apresentou significância na análise de regressão logística. Do ponto de vista epidemiológico, esse achado não faz sentido, uma vez que a presença de doença cavitária está associada à positividade da baciloscopia do escarro tanto qualitativamente quanto quantitativamente, como já foi demonstrado no passado por Canetti (1955), Gomes, Saad Júnior e Stirbulov (2003), Matsuoka et al. (2004), Rathman (2004) e, mais recentemente, por Palaci et al. (2007).

Uma provável explicação para essa ausência de associação seria a existência de um viés no diagnóstico de doença cavitária ao exame radiológico do tórax.

Podemos apontar três possíveis vieses:

- a) avaliação das radiografias do tórax por diferentes radiologistas;
- b) ausência de padronização na qualidade das radiografias que foram realizadas por diferentes serviços; e
- c) falta de rigor científico no momento da leitura, ocasionando resultados falsos, negativos na presença de pequenas cavitações.

Por esses motivos, é provável que casos índices com pequenas cavidades tenham sido incluídos de forma errônea no grupo de pacientes não cavitários, “contaminando”, dessa forma, os dois grupos de estudo. Além da presença ou não de doença cavitária, outra variável que também influi na positividade e na quantidade de bacilos presentes no escarro é a extensão da doença pulmonar, como demonstrado por Palaci et al. (2007). Essa variável não foi avaliada no presente estudo devido à ausência de padronização das leituras das radiografias do tórax.

A presença de tosse por período superior a 30 dias nos casos índices com doença cavitária esteve associada a uma maior chance de transmissão da infecção aos seus contatos, considerando-se como ponto de corte de infecção um percentual de 30% de contatos com prova tuberculínica positiva ($p=0007$, RC 3,63, IC95%: 1,5-8,6). Essa diferença não foi observada quando o tempo de tosse foi de 60 dias. Esse achado é interessante e sugere que a transmissão de infecção ocorre logo após as primeiras semanas da doença. Esse achado deve ser levado em consideração pelos programas de controle da tuberculose na implementação de intervenções que tenham por objetivo o controle da transmissão da doença.

Apesar de várias lacunas sobre os mecanismos e fatores associados à transmissão da tuberculose já terem sido preenchidas, outras tantas ainda não o foram. Nesse sentido, um desenho de estudo ideal deveria incluir, de forma prospectiva, a avaliação de fatores ambientais (ventilação, número e tamanho de cômodos e número de pessoas por habitação), fatores associados à virulência do patógeno, fatores associados ao caso índice (susceptibilidade genética, capacidade de produzir aerossóis, frequência e tempo de tosse e apresentação clínica da doença) e fatores associados aos contatos (susceptibilidade genética e proximidade do

contato). Esse estudo é complexo, e, para algumas das variáveis citadas acima, ainda não existem ferramentas adequadas para sua aferição, motivo provável pelo qual ainda não foi feito. Apesar de ter sido retrospectivo, nosso estudo utilizou um bom tamanho amostral e confirmação bacteriológica por cultura de todos os casos índices. Mesmo não tendo sido possível afirmar de forma inequívoca, muito provavelmente por um viés metodológico, que a presença de doença cavitária nos casos índices está associada a uma maior chance de transmissão da infecção aos seus respectivos contatos, nosso estudo mostrou que outras duas variáveis (tempo de tosse acima de 30 dias e a presença de baciloscopia positiva) são fatores de risco para a transmissão da infecção. Nossos dados também podem ser úteis na discussão sobre a necessidade de realização da radiografia de tórax para todos os contatos de casos índices da doença.

6. CONCLUSÕES

Os dados obtidos neste estudo, tanto os que foram comprovados estatisticamente quanto os obtidos por meio da literatura consultada, nos levam a concluir que:

- a) O tempo de tosse superior a 30 dias esteve associado à transmissão da doença;
- b) A baciloscopia positiva está associada a uma maior chance de transmissão da infecção; e
- c) Não foi possível associar a presença de doença cavitária nos casos índices a uma maior chance de transmissão da infecção aos seus respectivos contatos.

7. REFERÊNCIAS

Adrie, C, Azoulay E, Francais A, Clec'h C, Darques L, Schwebel C, et al. Outcome Rea Study Group. Influence of gender on the outcome of severe sepsis: a reappraisal. *Chest*. 2007 Dec; 132(6):1786-93.

Altare F, Durandy A, Lammas D, Emile JF, Lamhamedi S, Le Deist F, et al. Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin 12 receptor deficiency. *Science*. 1998 May; 280(5368):1432-5.

Aranaz A, Liébana E; Gómez-Mampaso E, Galán Jc, Cousins D, Ortega A, et al. *Mycobacterium tuberculosis* subsp. *caprae* subsp: a taxonomic study of a new member of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex isolated from goats in Spain. *Int J Syst Bacteriol*. 1999 Jul; 49(3):1263-73.

Bates JH. Transmission and pathogenesis of tuberculosis. *Clin Chest Med*. 1980 May; 1(2):167-74.

Bennett S, Lienhardt C, Bah-Sow O, Gustafson P, Manneh K, Del Prete G, et al. Investigation of environmental and host-related risk factors for tuberculosis in Africa. II. Investigation of host genetic factors. *Am J Epidemiol*. 2002 Jun; 155(11):1074-9.

Blackwell JM, Barton CH, White JK, Searle S, Baker AM, Williams H, et al. Genomic organization and sequence of the human NRAMP gene: identification and mapping of a promoter region polymorphism. *Mol Med*. 1995; 1(2):194-205.

Bouke C, de Jong, Philip C, Hill, AA, Timothy A, Martin A, et al. Progression to active tuberculosis, but not transmission, varies by *M.tuberculosis* lineage in The Gambia. *J Infec Dis*. 2008; 198(7):1037-43.

Brahmajothi V, Pitchappam RM, Kakkanaiah VN, Sashidhar M, Rajaram K, Ramu S, et al. Association of pulmonary tuberculosis and HLA in south India. *Tubercle*. 1991 Jun; 72(2):123-32.

Brasil. II Consenso Brasileiro de Tuberculose 2004. Diretrizes brasileiras para tuberculose 2004. *J bras pneumol*. 2004; 30(1):S2-56.

Brasil. Ministério da Saúde. Manual técnico para o controle da tuberculose: Cadernos de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde; 2002a.

Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência professor Hélio Fraga. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Controle da Tuberculose: uma proposta de integração ensino serviço. 5ed. Rio de Janeiro: Funasa/CRPHF/SBPT; 2002b.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. [citado em fev. 2009]. Disponível em: <http://saude.gov.br/svs/sinnweb./doencastransmissiveis/tuberculose>.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias. Brasília; 2008.

Canetti G. The tubercle bacillus in the pulmonary lesion of man: histobacteriology and its bearing on the therapy of pulmonary tuberculosis. New York: Springer Verlag; 1955.

Caron Ruffino, M, Ruffino-Netto A. Associação entre alcoolismo e tuberculose pulmonar. Rev. Saúde Publica. 1979; 13:183-9.

Carvalho AC, De Riemer K, Nunes ZB, Martins M, Comelli M, Marinoni A, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis to contacts of HIV-infected tuberculosis Patients. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Dec; 164(12):2166-71.

Coker R, McKee M, Atun R, Dimitrova B, Dodonova E, Kuznetsov S, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study. BMJ. 2006 Jan; 332(7533):85-7.

Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am J Epidemiol. 1974Feb; 99(2):131-8.

Comstock GW. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Prophit survey. Am Rev Respir Dis. 1978 Apr;117(4):621-4.

Cousins DV, Bastida R, Cataldi A, Quse V, Redrobe S, Dow S, et al. Tuberculosis in seals caused by a novel member of the Mycobacterium tuberculosis complex: Mycobacterium pinnipedii sp. nov. Int J Syst Evol Microbiol. 2003 Sept; 53(5):1305-14.

de Jong R, Altare F, Haagen IA, Elferink DG, Boer T, van Breda Vriesman PJ, et al. Severe Mycobacterial and Salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science*. 1998 May; 280(5368):1435-8.

Di Perri G, Cadeo GP, Castelli F, Cazzadori AB, Sergio R, Franco M, et al. Transmission of HIV - associated tuberculosis to health-care workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1993 Feb; 14(2):67-72.

Driver CR, Valway SE, Morgan WM, Onorato IM, Castro KG. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* associated with air travel. *JAMA*. 1994 Oct; 272(13):1031-5.

Escombe AR, Moore DA, Gilman RH, Pan W, Navincopa M, Ticona E, et al. The infectiousness of tuberculosis patients coinfecting with HIV. *PLoS Med*. 2008 Sep; 5(9):e188. Epub 2008 Sep 16.

Espinal MA, Pérez EN, Baéz J, Hénriquéz L, Fernández K, Lopez M, et al. Infectiousness of *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study. *Lancet*. 2000 Jan; 355(9200):275-80.

Espírito Santo (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Sistema Nacional de Notificação e Agravos. Banco de dados. Vitória; 2008.

Euzéby JP. List of bacterial names with standing in nomenclature [online]. [citado em 29 out. 2008]. Disponível em: <http://www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.htm> .

Falagas ME, Mourtzoukou EG, Vardakas KZ. Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. *Respir Med*. 2007 Sep; 101(9):1845-63. Epub 2007 Jun 1.

Fennelly KP, Martyny JW, Fulton KE, Orme IM, Cave DM, Heifets LB. Cough-generated aerosols of *Mycobacterium tuberculosis*: a new method to study infectiousness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Mar; 169(5):604-9.

Fine PEM. Immunities in and to tuberculosis: implications for pathogenesis and vaccination. In: Porter JDH, McAdam PWJ, editors. *Tuberculosis back to the future*. Chichester: John Wiley & Sons; 1994. p. 53-80.

Fishman A. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 2450-2461.

Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet*. 2003 Sep; 362(9387):887-99.

Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et. al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*. 2006 Nov; 368(9547):1575-80.

Gazetta EC, Ruffino-Neto A, Neto PMJ, Santos GSLM, Crury OCRM, Vendramini FHS et al. O controle de comunicantes de tuberculose no programa de controle da tuberculose em um município de médio porte da Região sudeste do Brasil, em 2002. *J bras Pneumol*. 2006 Nov-Dez; 32(6):559-565.

Gomes M, Saad Júnior R, Stirbulov R. Pulmonary tuberculosis: relationship between sputum bacilloscopy and radiological lesions. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2003 Sep-Oct; 45(5):275-81.

Gordis L. *Epidemiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2004.

Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc*. 1975; 50(1):90-106.

Guwatudde D, Nakakeeto M, Jones-Lopez EC, Maganda A, Chiunda A, Mugerwa RD, et. al. Tuberculosis in household contacts of infectious cases in Kampala, Uganda. *Am J Epidemiol*. 2003 Nov; 158(9):887-98.

Hijjar MA, Procópio MJ, Freitas LMR, Guedes R, Bethlem EP. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. *Pulmão*. 2005; 14(4):310-4.

Horna-Campos OJ, Sánchez-Pérez HJ, Sánchez I, Bedoya A, Martín M. Public transportation and pulmonary tuberculosis, Lima, Peru. *Emerg Infect Dis*. 2007 Oct; 13(10):1491-3.

Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*. 2004 May; 350(20):2060-7.

Houk VN, Baker JH, Sorensen K, Kent DC. The epidemiology of tuberculosis infection in a closed environment. *Arch Environ Health*. 1968 Jan; 16(1):26-35.

Kaufmann SH. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? *Nat Rev Immunol*. 2001 Oct; 1(1):20-30.

Klein SL. Hormonal and immunological mechanisms mediating sex differences in parasite infection. *Parasite Immunol*. 2004 Jun; 26(6-7):247-64.

Kritski AI, Dalcomo MP, Bravo de Souza R, Hollanda T, Gontijo Filho PP. et al. Tuberculose entre profissionais de saúde: Risco ocupacional? *J Pneumol*. 1993; 19(2):113-21.

Lemos ACM, Matos DE. Prevalência e risco de tuberculose em contatos domiciliares. *Braz J Infect Dis*. 2004; 8(6):424-30.

Lienhardt C. From Exposure to Disease: The Role of Environmental Factors in Susceptibility to and Development of Tuberculosis. *Epidemiol Rev*. 2001; 23(2):288-299.

Lienhardt C, Fielding K, Sillah J, Tunkara A, Donkor S, Manneh K, et al. Risk factors for tuberculosis infection in sub-Saharan Africa: a contact study in The Gambia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Aug; 168(4):448-55. Epub 2003 May 28.

Lienhardt C, Fielding K, Sillah JS, Bah B, Gustafson P, Warndorff D, et al. Investigation of the risk factors for tuberculosis: a case-control study in three countries in West Africa. *Int J Epidemiol*. 2005 Aug; 34(4):914-23.

Lienhardt C, Rodrigues LC. Estimation of the impact of the human immunodeficiency virus infection on tuberculosis: tuberculosis risks re-visited? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997 Jun; 1(3):196-204.

Lima JAB, Icasa SEE, Menegotto GB, Fischer BG, Barreto MSS. Características clínicas e epidemiológicas do adulto contagiante da criança com tuberculose. *J Bras Pneumol*. 2004; 30(3):243-522.

Murray JF. *Mycobacterium tuberculosis* and the cause of consumption, from discovery to fact. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 169:1086-88.

Newton SM, Smith RJ, Wilkinson KA, Nicol MP, Garton NJ, Staples KJ, et. al. A deletion defining a common Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis* associates with immune subversion. Proc Natl Acad Sci USA. 2006 October; 103(42):15594–15598.

Nicol MP, Wilkinson RJ. The clinical consequences of strain diversity in *Mycobacterium tuberculosis*. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008 Oct; 102(10):955-65. Epub 2008 May 29.

Palaci M, Dietze R, Hadad DJ, Ribeiro FK, Peres RL, Vinhas SA, ET. al. Cavitory disease and quantitative sputum bacillary load in cases of pulmonary tuberculosis. J Clin Microbiol. 2007 Dec; 45(12):4064-6.

Puffer RR, Zeidberg LD, Dillon A, Gass RS, Hutcheson RH. Tuberculosis attack and death rates of household associates. Am Rev Tuberc. 1952 Feb; 65(2):111-7.

Ratcliffe HL, Palladino US. Tuberculosis induced by droplet nuclei infection. Am J Pathol. 1957 Dec; 33(6): 1121–1135

Rathi SK, Akhtar S, Rahbar MH, Azam SI. Prevalence and risk factors associated with tuberculin skin test positivity among household contacts of smear-positive pulmonary tuberculosis cases in Umerkot, Pakistan. Int J Tuberc Lung Dis. 2002 Oct; 6(10):851-7.

Rathman G, Sillah J, Hill PC, Murray JF, Adegbola R, Corrah T, Lienhardt C, McAdam KP. Clinical and radiological presentation of 340 adults with smear-positive tuberculosis in The Gambia. Int J Tuberc Lung Dis. 2003 Oct; 7(10):942-7.

Reichler MR, Reves R, Bur S, Thompson V, Mangura BT, Ford J, Valway SE, Onorato IM; Contact Investigation Study Group. Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. JAMA. 2002 Feb; 287(8):991-5.

Reichman LB. Tuberculin skin testing. The state of the art. Chest. 1979 Dec; 76(6):764-70.

Riley R L, Mills C C, Nyka W, Weinstock N, Storey P B, Sultan L U, Riley M C, Wells W F. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis: a two-year study of contagion in a tuberculosis ward. *Am J Hyg.* 1959; 70:185-96.

Riley RL, Mills CC, O'Grady F, Sultan LU, Wittstadt F, Shivpuri DN. Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis.* 1962 Apr; 85:511-25.

Rose CE Jr, Zerbe GO, Lantz SO, Bailey WC. Establishing priority during investigation of tuberculosis contacts. *Am Rev Respir Dis.* 1979 Apr; 119(4):603-9.

Rosemberg J, Tarantino AB. Tuberculose. In: Tarantino AB, editor. *Doenças pulmonares*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p. 294-336.

Santos Neves J. *A outra história da companhia de Jesus*. Vitória: Universidade Federal do Espírito Santo/Fundação Ceciliano Abel de Almeida; 1984.

Shaw JB, Wynn WN. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *Am Rev TB.* 1954; 69:724-2.

Silva VMC, Cunha AJLA, Kritiski AL. Risco de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* entre alunos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. *J bras pneumol.* 2004 Set-Oct; 30(5): 459-66.

Stead WW. Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection? *Amer Rev Respir Dis.* 1967 May; 95(5):729-45.

Stewart GR, Robertson BD, Young DB. Tuberculosis: a problem with persistence. *Nat Rev Microbiol.* 2003 Nov; 1(2):97-105.

Styblo K. *Epidemiology of Tuberculosis*. Tuberculosis Association Select Papers. Vol. 24, The Hague: Royal Netherlands; 1991.

Sultan L, Nyka W, Mills C, O'Grady F, Wells W, Riley RL. Tuberculosis disseminators. A study of the variability of aerial infectivity of tuberculous patients. *Am Rev Respir Dis.* 1960 Sep; 82:358-69.

Sutherland I, Svendova E, Radhakrishna S. The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. *Tubercle*. 1982 Dec; 63(4):255-68.

Tekkel M, Rahu M, Loit HM, Baburin A. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Estonia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002 Oct; 6(10):887-94.

Tsenova L, Ellison E, Harbacheuski R, Moreira AL, Kurepina N, Reed MB, et. al. Virulence of selected *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in the rabbit model of meningitides is dependent on Phenolic glycolipid produced by the bacilli. *J. Infect. Dis*. 2005; 192:98-106.

Van Soolingen D, Van der Zanden AG, Haas PE, Noordhoek GT, Kiers A, Foudraire NA, et. al. Diagnosis of *Mycobacterium microti* infections among humans by using novel genetic markers. *J Clin Microbiol*. 1998 Jul; 36(7):1840-5.

Verver S, Van Loenhout-Rooyackers JH, Bwire R, Annee-van Bavel JA, de Lange HJ, Van Gerven PJ, et. al. Tuberculosis infection in children who are contacts of immigrant tuberculosis patients. *Eur Respir J*. 2005 Jul; 26(1):126-32.

Vidal R, Miravittles M, Caylà JA, Torrella M, de Gracia J, Morell F. Increased risk of tuberculosis transmission in families with microepidemics. *Eur Respir J*. 1997 Jun; 10(6):1327-31.

Wayne LG, Kubica GP. Genus *Mycobacteria*. In: Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt J., editores. *Bergey's manual of systematic bacteriology*. 9th ed. Baltimore: Willians & Wilkins; 1986. v. 2, p. 1436-57.

Wells W. On the mechanics of droplet nuclei infection; apparatus for the quantitative study of droplet nuclei infection of animals. *Am J Hyg*. 1948 Jan; 47(1):1-10.

Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir. Dis*. 1979 Jan; 119(1):107-59.

WHO - World Health Organization. Global tuberculosis control. Epidemiology strategy, financing. Geneva; 2009.

WHO- World Health Organization. Report 2003: Global tuberculosis control. Geneva; 2003.

ANEXO A – AVALIAÇÃO DE CASOS ÍNDICES E CONTATOS

36384



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
MESTRADO EM DOENÇAS INFECCIOSAS
AVALIAÇÃO DE CASOS ÍNDICES E CONTATOS

Nº ID Caso Índice	Data da avaliação
LU - 7 - 00	/ /
Nome: _____	
DADOS DEMOGRÁFICOS	
1. Município: <input type="checkbox"/> Vitória <input type="checkbox"/> Vila velha <input type="checkbox"/> Cariacica <input type="checkbox"/> Serra	
2. Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino 3. Data de nascimento: / /	
4. Escolaridade: <input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> 1 a 4 anos <input type="checkbox"/> 5 a 8 anos <input type="checkbox"/> 9 a 11 anos <input type="checkbox"/> 12 ou mais anos <input type="checkbox"/> Ignorada	
5. Baciloscopia inicial de escarro <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa	10. Número total de contatos identificados:
6. Cultura de escarro <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa	11. Número de contatos examinados:
7. Rx de tórax <input type="checkbox"/> Com cavidade <input type="checkbox"/> Sem cavidade	COMENTÁRIOS
8. Comunicante de tuberculose? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informação	
9. Tempo de tosse dias <input type="checkbox"/> Sem tosse	

Número do estudo CONTATOS	Idade (anos)	Sexo M=mas F=fem	Resultado da Prova tuberculínica (mm)	Vacinação com BCG há ≥ 2anos S=sim N= não SI=sem informação	Raio X N=normal S=suspeito O=não realizado
LU. 7 . 01				<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SI	
LU. 7 . 02				<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SI	
LU. 7 . 03				<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SI	
LU. 7 . 04				<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SI	
LU. 7 . 05				<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SI	
LU. 7 . 06				<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SI	
LU. 7 . 07				<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SI	
LU. 7 . 08				<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SI	
LU. 7 . 09				<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SI	
LU. 7 . 10				<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SI	

COMENTÁRIOS

ANEXO B – COMUNICANTES DE CASOS NOVOS DE TUBERCULOSE

		PREFEITURA DE VITÓRIA Secretaria de Saúde	COMUNICANTES DOS CASOS NOVOS DE TUBERCULOSE	Unidade: _____ Data: ____/____/____									
Caso Piloto			Nº Registro										
Nome	Nascidos em	Sintomas		Cicatriz		Escarro		RX		PPD	Conduta Programada		
		N	S	N	S	Pos	Neg	N	S		BCG	Químico	Trato
Observações										Assinatura do Responsável			

SEMAD/NAP-346

ANEXO C – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 27 de Novembro de 2008

Da: Profa. Dr^a. Ethel Leonor Noia Maciel
Coordenadora
Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde


Para: Prof. Reynaldo Dietze
Pesquisador Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: **“Infecção por *M. tuberculosis* entre contatos de pacientes com tuberculose pulmonar cavitária e não-cavitária”**

Senhor Pesquisador,

Informamos à Vossa Senhoria, que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa, N^o Registro no CEP-111/08, intitulado: **“Infecção por *M. tuberculosis* entre contatos de pacientes com tuberculose pulmonar cavitária e não-cavitária”** e o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, **APROVOU** o referido projeto, em Reunião Ordinária realizada em 26 de Novembro de 2008.

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde n^o 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra “c”.

Atenciosamente,


Prof^a Dra Ethel Leonor Noia Maciel
COORDENADORA
Comitê de Ética em Pesquisa
Centro de Ciências da Saúde/UFES

Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe – Vitória – ES – CEP 29.040-091.
Telefax: (27) 3335 7211

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)