



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

MICHELLE CAILLEAUX CEZAR

INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE EM CONTATOS DE PACIENTES COM
TUBERCULOSE PULMONAR EM UM LOCAL COM PREVALÊNCIA ALTA DA DOENÇA

RIO DE JANEIRO

2010

Michelle Cailleaux Cezar

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE EM CONTATOS DE
PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR EM
UM LOCAL COM PREVALÊNCIA ALTA DA DOENÇA

Um volume

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas

Orientadores: Marcus Barreto Conde
Antônio Ruffino-Netto

Rio de Janeiro
2010

Cailleaux-Cezar, Michelle

Incidência de tuberculose em contatos de pacientes com tuberculose pulmonar em um local com prevalência alta da doença / Michelle Cailleaux Cezar . -- Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2010.

64 f. : il 31 cm.

Orientadores: Marcus Barreto Conde e Antônio Ruffino-Netto

Dissertação (mestrado) – UFRJ / Faculdade de Medicina / Pós-graduação em Clínica Médica, 2010.

Referências bibliográficas: f. 36-42

1. Tuberculose pulmonar 2. Tuberculose latente. 3. Prova tuberculínica 4. Pneumologia - Tese. I. Conde, Marcus Barreto. II. Ruffino-Netto, Antônio. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Pós-graduação em Clínica Médica. IV. Título.

Michelle Cailleaux Cezar

INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE EM CONTATOS DE
PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR EM
UM LOCAL DE PREVALÊNCIA ALTA DE
TUBERCULOSE

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas

Aprovada em _____ de _____ de _____.

José Roberto Lapa e Silva. Médico, Professor titular de Pneumologia da Faculdade de Medicina Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Professora adjunta da Faculdade de Medicina Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Marcos Eduardo Machado Paschoal, Médico, Professor colaborador do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Dedicatória

Aos meus pais, Genival e Aurecir, pelo exemplo constante de perseverança e luta diante das dificuldades.

Aos meus irmãos, Marcelo, Márcia e Marcos pelo carinhoso reconhecimento do meu trabalho.

Aos meus sobrinhos, Mateus, Marcelo Júnior, Maria Clara e João, pelas horas de descontração que renovaram meu espírito.

Ao meu marido, Roberto, pelo amor incondicional.

Agradecimentos

Ao Prof. José Roberto Lapa e Silva e ao Projeto ICOHRTA (International Clinical, Operational and Health Service Research and Training Award);

Aos professores do Programa 'Methods in Epidemiologic, Clinical and Operations Research' (MECOR) da American Thoracic Society (ATS), em especial ao Professor Philip Hopewell.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) pela Bolsa de Mestrado Nota 10.

À Carla Conceição dos Santos, Lucy do Nascimento e Claudeci dos Santos do Instituto de Doenças do Tórax (IDT) pela incansável ajuda durante a coleta de dados.

Aos meus amigos de faculdade, Gisele Xavier e Daniel Melo, companheiros no Programa de Iniciação Científica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

À Cristiane Salles, minha primeira orientadora do Programa de Iniciação Científica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Aos meus orientadores, Marcus Barreto Conde, que desde a graduação me inspira e desafia a novas conquistas e Antônio Ruffino-Netto, pela gentileza e atenção.

À equipe do Laboratório de Pesquisa Clínica em Tuberculose do Instituto de Doenças do Tórax que me permitiu amadurecer como pesquisadora.

Resumo

CAILLEAUX-CEZAR, Michelle. **Incidência de tuberculose em contatos de pacientes com tuberculose pulmonar em um local com prevalência alta de doença.** Rio de Janeiro, 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências Pneumológicas) - Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

Até recentemente, o tratamento para a infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* entre contatos no Brasil era recomendado apenas para os indivíduos com até 15 anos de idade, cujo resultado da prova tuberculínica (PT) fosse ≥ 10 mm (contatos sem vacinação por BCG) ou $PT \geq 15$ mm (contatos com vacinação por BCG). O objetivo deste estudo foi avaliar a incidência de TB e os preditores de adoecimento, em dois anos, nos contatos de pacientes com TB pulmonar que não foram submetidos ao tratamento para TB latente por não atenderem aos critérios recomendados até então pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil. Foram incluídos no estudo os contatos com 12 anos de idade ou mais que não atenderam aos critérios recomendados pelo MS do Brasil para tratamento de TB latente. A incidência de TB foi 3.2% (22/667), com taxa de incidência de TB estimada em 1.649/100.000. O risco de TB foi maior entre os 349 contatos com $PT \geq 5$ mm (5.4%) comparado com os 318 contatos com $PT < 5$ mm (0.9%;RR=6.04; 95% CI: 1.7–20.6). Além disso, não houve diferença na proporção de adoecimento entre contatos infectados com PT entre 5 e 9 mm comparado àqueles com $PT \geq 10$ mm. A alta incidência de TB entre os contatos que não atenderam aos critérios do MS do Brasil para tratamento de TB latente sugeriu que tais critérios deveriam ser revistos.

Abstract

CAILLEAUX-CEZAR, Michelle. **Tuberculosis Incidence Among Contacts of Active Pulmonary Tuberculosis in a Region with High Tuberculosis Prevalence.** Rio de Janeiro, 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências Pneumológicas) - Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

Until recently, the treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) in Brazil was recommended only for individuals ≤ 15 years old, who were contacts of pulmonary smear-positive TB patients and had a TST ≥ 10 mm and no previous BCG vaccination or with a TST ≥ 15 mm, in those with previous BCG vaccination. The main objective of this study was the evaluation of the 2- year incidence and predictors of TB among contacts who did not meet the Brazilian criteria for LTBI treatment. Contacts between 12 and 15 years of age and those > 15 years of age who did not meet Brazilian criteria for LTBI treatment were enrolled in the study. The TB incidence was 3.2% (22/667), with an estimated TB rate of 1,649/100,000. The risk of TB was greater among the 349 contacts with TST ≥ 5 mm (5.4%) compared to the 318 contacts with TST < 5 mm (0.9%;RR=6.04; 95% CI: 1.7–20.6). Furthermore, there was no difference in proportion with TB among infected patients with indurations of 5 - 9 mm compared to those with indurations of ≥ 10 mm. The high incidence of TB among contacts who did not meet the Brazilian criteria for LTBI treatment strongly suggests that these criteria must be reviewed.

Lista de abreviaturas

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BCG	Bacilo de <i>Calmette-Guérin</i> (<i>Bacille Calmette-Guérin</i>)
CDC	<i>Centers for Diseases Control and Prevention</i>
GVE	Guia de Vigilância Epidemiológica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
EC	Enduração Cutânea
IDSA	<i>Infectious Disease Society of America</i>
IDT	Instituto de Doenças de Tórax
INH	Isoniazida
MS	Ministério da Saúde
<i>M.tb</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCT	Programa de Controle de Tuberculose
PT	Prova Tuberculínica
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TB	Tuberculose
TBIL	Tuberculose infecção latente
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
USPHS	<i>United States Public Health Service</i>

Lista de tabelas

Tabela 1. Características dos 667 contatos incluídos no estudo com resultado de prova tuberculínica e desfecho conhecido.....	29
Tabela 2. Incidência de tuberculose em dois anos entre 667 contatos.....	30
Tabela 3. Variáveis preditoras e desfecho TB doença em dois anos.....	31

Lista de figuras

Figura 1. Distribuição dos valores de enduração de 1592 pacientes com tuberculose hospitalizados na Geórgia.....	12
Figura 2. Distribuições dos valores de enduração para a população em geral da Dinamarca e para os novos casos de TB nessa população.....	13
Figura 3. Fluxo de avaliação de contatos.....	28

Sumário

Página de assinaturas.....	i
Dedicatória.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Lista de abreviaturas.....	vi
Lista de tabelas.....	vii
Lista de figuras.....	viii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	6
3 JUSTIFICATIVA.....	6
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	7
5 METODOLOGIA.....	21
5.1 Modelo do estudo.....	21
5.2 População de referência.....	21
5.3 População do estudo.....	22
5.4 Período de estudo.....	22
5.5 Período de coleta de dados.....	22
5.6 Seleção da amostra.....	22
5.6.1 Critérios de inclusão.....	22
5.6.2 Critérios de exclusão.....	23
5.7 Definição de termos.....	23

5.8 Operacionalização do estudo.....	23
5.9 Aspectos estatísticos.....	26
5.10 Aspectos éticos.....	26
6. RESULTADOS.....	27
7. DISCUSSÃO.....	31
8. CONCLUSÕES.....	34
Referências bibliográficas.....	36
Apêndice A.....	43
Apêndice B.....	44
Apêndice C.....	45
Apêndice D.....	46

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a tuberculose (TB) como “emergência mundial” em abril de 1993, com um terço da população mundial já infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*). (WHO, 1994) A partir de 1997, a OMS iniciou a publicação de relatórios anuais com informações sobre a epidemia de TB no mundo, avaliando o progresso no controle da doença no aspecto global, regional e de cada país. (WHO, 2009) Em 1998, a própria OMS, reconhecendo sua incapacidade de lidar sozinha com o problema do controle da doença, criou a Parceria STOP TB (*STOP TB Partnership*) visando reestruturar o esforço global para controle da doença. (*STOP TB Partnership*, 2009) Além da OMS, os outros parceiros são o Banco Mundial, a *Union International Against Tuberculosis and Lung Disease*, o *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC), a *Royal Netherlands Tuberculosis Association* e a *American Thoracic Society* (ATS). Os objetivos estabelecidos pela Parceria STOP TB para controle da TB doença foram: detecção de 70% dos casos de TB (casos novos com baciloscopia direta positiva em amostra respiratória) e 85% de cura até 2005, redução em 50% na mortalidade e na prevalência da TB (comparado aos números de 1990) até 2015, e incidência global da TB menor do que um caso a cada milhão de habitantes no mundo até 2050. (Stop TB Partnership, 2009)

As taxas de prevalência, incidência e mortalidade da TB no mundo apresentam redução desde o primeiro relatório da OMS. (WHO, 2009) No entanto, se os percentuais de queda de 2005-2007 persistirem, a meta de redução em 50% na mortalidade e prevalência da TB até 2015 não será atingida. Globalmente, a meta de cura de 85% foi atingida em 2006. (WHO, 2009) No entanto, a detecção de casos neste mesmo ano foi de 62% e em 2007 de 63%. (WHO, 2009) Em

2007, foram estimados 9,27 milhões de casos novos de TB no mundo (139/100.000 habitantes), sendo que 44% destes casos apresentavam baciloscopia positiva. (WHO, 2009)

O Brasil ocupa a 18ª posição no ranking dos 22 países responsáveis por 80% dos casos de TB no mundo e é o país com maior número de casos de TB em toda a América Latina (92.000 casos novos estimados no Brasil em 2007, representando uma incidência estimada de 48/100.000 habitantes). (WHO, 2009) O Brasil alcançou uma taxa de detecção estimada de 69% (casos novos com baciloscopia positiva) em 2007 e a cura estimada dos pacientes tratados sob supervisão foi 50% em 2006. (WHO, 2009) Segundo a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS - MS) em 2006, a taxa de incidência de TB de 76,04/100.000 habitantes alcançada pelo estado do Rio de Janeiro foi a maior do país, sendo que na cidade do Rio de Janeiro esta taxa foi de 79,1/100.000 habitantes. (MS, 2008) (PCT-RJ, 2008)

Os componentes essenciais para os Programas de Controle de TB em países com incidência baixa da doença (termo utilizado quando a incidência de todas as formas de TB doença é menor que 10/100.000 habitantes) são: detecção precoce e notificação dos casos de TB; instituição rápida do tratamento e garantia de término do tratamento; avaliação e tratamento de indivíduos com risco maior para adoecimento por TB (pacientes com TB infecção latente – TBIL); e identificação de locais de maior risco de transmissão da doença e aplicação de medidas de controle efetivas. (ATS, 2005) (Jasmer, 2002) (Clancy L, 1991) Nestes países, contatos de pacientes com TB pulmonar com prova tuberculínica (PT) ≥ 5 mm recebem isoniazida por 6-9 meses para tratamento de TB latente. (ATS, 2005) (Jasmer RM, 2002). No entanto, em locais com incidência alta de TB (100/100.000 habitantes ou mais), a avaliação dos contatos não é prioridade dos Programas de Controle de TB, cujos maiores esforços são dedicados à detecção e ao tratamento de pacientes com TB doença. (ATS, 2000) (Clancy L, 1991)

Assim, o papel da avaliação de contatos para tratamento de TBIL em países com taxa de incidência intermediária como, por exemplo, o Brasil, não está claro.

A transmissão da TB é influenciada fundamentalmente por características do caso-índice (ou caso fonte) – dependendo de fatores como o número de bactérias exaladas e a natureza da exposição. (Small, 2001) Contatos intradomiciliares de pacientes com TB pulmonar com baciloscopia de escarro positiva para *M.tb* possuem o maior risco de infecção, principalmente quando há atraso no diagnóstico da doença. (Rose, 1979) (Golub JE, 2006) Entre pessoas soronegativas para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), aproximadamente 30% dos contatos de TB pulmonar se infectam. (Small, 2001) Desses, 5% desenvolvem a doença em 2 anos e outros 5%, após os 2 primeiros anos de infecção pelo bacilo. (Small, 2001) Indivíduos com TB infecção latente (TBIL), mas sem a doença ativa, não transmitem a doença e não são considerados como tendo TB, mas possuem o risco de desenvolvê-la se não tratados. (Dunlap, 1993)

O impacto do tratamento para TBIL foi estudado, inicialmente, em grande escala nas décadas de 50 e 60. Ensaios clínicos em sete países (Estados Unidos da América, Groenlândia, Tunísia, Japão, Filipinas, Holanda e Quênia) incluíram em torno de 100.000 sujeitos de pesquisa e avaliaram o tratamento entre crianças com TB primária assintomáticas, contatos intradomiciliares de casos já conhecidos de TB doença, contatos intradomiciliares de casos de TB doença recentemente diagnosticados, comunidades do Alasca, indivíduos de instituições psiquiátricas e indivíduos com lesões cicatriciais à telerradiografia de tórax. Os participantes foram randomizados para o regime de isoniazida (INH) 5mg/kg ou placebo, diariamente, por um ano. Houve redução expressiva (em torno de 60%) na incidência de adoecimento durante o primeiro ano e, também, nos anos subseqüentes. (Bush, 1965) (Comstock, 1962) (Ferebee, 1957)

(Ferebee, 1962) (Ferebee, 1963) (Ferebee, 1970) (Groth-Petresen, 1960) (Katz, 1965) (Mount, 1961) (Mount, 1962)

A OMS recomenda que programas de controle de TB (PCT) priorizem o tratamento para TBIL em indivíduos infectados pelo HIV com PT ≥ 5 mm e em indivíduos assintomáticos recentemente infectados (conversão em PT seriada, indicada por aumento ≥ 10 mm entre duas PT em um período ≤ 02 anos). Com relação aos contatos, apenas lactentes e crianças tem prioridade. (WHO, 2008) A recomendação da OMS parece ter como principal alvo os países com elevada prevalência de TB. Por outro lado, no consenso redigido pelo CDC, ATS e IDSA (*Infectious Disease Society of America*) é recomendado que o tratamento para TBIL seja oferecido a todas as pessoas infectadas que sejam consideradas de alto risco para desenvolverem TB, independente da idade. (ATS, 2000) (ATS, 2005) Assim, neste consenso, além de portadores de HIV, crianças, imigrantes, moradores de rua e prisioneiros e, também, os contatos de TB – mesmo adultos – teriam indicação de tratamento da TBIL. (ATS, 2000) (ATS, 2005) Entre contatos, a PT é considerada positiva se a endureção cutânea for ≥ 5 mm. (ATS, 2000) (ATS, 2005) Em 2008, uma revisão sistemática observou que na investigação de contatos em locais de alta incidência da doença, 4.5% apresentavam TB e 51.4% apresentavam LTBI, sugerindo que esta estratégia deve ser veemente considerada para melhorar a detecção de casos e diminuir a transmissão do *Mycobacterium tuberculosis*. (Morrison J, 2008)

O Programa Nacional de Controle da TB do Brasil recomendava até 2009 que apenas os contatos intra-domiciliares, com até 15 anos de idade de pacientes com TB pulmonar e baciloscopia direta positiva, fossem investigados. (MS, 2005) A rotina de avaliação dos contatos assintomáticos (sorologia para HIV negativa ou desconhecida) incluía a PT e a realização de radiografia de tórax. Para os contatos com PT positiva (PT ≥ 10 mm nos contatos sem história de

vacinação por BCG ou PT ≥ 15 mm nos contatos com história de BCG) e radiografia de tórax normal, o tratamento para TB latente com isoniazida diária por 6 meses era recomendado. Os contatos assintomáticos ≤ 15 anos, com PT negativa ou desconhecida, eram orientados a retornar à unidade de saúde em caso de aparecimento de sintomas respiratórios. Todos os contatos sintomáticos devem ser investigados para TB doença através da realização de radiografia de tórax e coleta de escarro para pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR). Os contatos HIV-positivos são encaminhados para avaliação e acompanhamento pelo ambulatório de AIDS. (MS, 2005) Na edição (2009) do GVE, as recomendações permaneceram basicamente as mesmas, exceto pelo fato de que o tratamento era indicado quando o resultado da PT ≥ 10 mm, independente da história de vacinação. (MS, 2009) Atualmente, o Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose no Brasil publicado em 2010 indica o tratamento da infecção latente em contatos adultos e adolescentes > 10 anos quando o resultado da PT ≥ 5 mm. (MS, 2010).

Desde 1998, todos os contatos de pacientes com TB pulmonar atendidos no HUCFF são avaliados. A PT era realizada nos contatos assintomáticos, independente da idade ou presença de cicatriz vacinal (BCG) e o tratamento para TBIL era indicado seguindo as normas estabelecidas pelo MS. A partir da inclusão da UFRJ em 2002 como Centro de Pesquisa do *Tuberculosis Trial Consortium* (TBTC) do CDC, para participação no ensaio clínico Estudo 26 - “Estudo da eficácia e da tolerabilidade do esquema com rifapentina / isoniazida semanalmente por três meses *versus* isoniazida diária por nove meses para o tratamento de tuberculose infecção latente”, surgiu um questionamento quanto aos diferentes pontos de corte recomendados pelo MS do Brasil e pelo CDC nos Estados Unidos, para determinar a indicação de tratamento para TBIL em contatos. Assim, foi realizada uma análise retrospectiva de dados da incidência de TB entre contatos de

pacientes com TB pulmonar que não receberam o tratamento para TB latente, por não atenderem aos critérios recomendados pelo MS do Brasil, utilizando diferentes pontos de corte de endureção da PT para classificá-la como positiva. Os resultados iniciais sugeriram uma elevada incidência de TB entre contatos com $PT \geq 5\text{mm}$ não tratados com isoniazida. Decidiu-se, então, escrever um protocolo de pesquisa para a avaliação da questão.

2 OBJETIVOS

1. Estimar a incidência de TB em 02 anos entre os contatos de TB que não receberam tratamento com isoniazida, por não atenderem aos critérios de tratamento do MS do Brasil ou por recusarem o tratamento.
2. Avaliar a incidência de adoecimento nos contatos de TB com PT com EC entre 5-9mm e $EC \geq 10\text{mm}$;
3. Avaliar a associação entre o adoecimento por TB e variáveis relacionadas ao contato.

3 JUSTIFICATIVA

No Brasil, a abordagem que era recomendada para investigação de contatos de pacientes com TB pulmonar poderia estar contribuindo para o aumento da morbidade e da incidência da doença, já que o contato que adoece torna-se uma nova fonte de transmissão para a comunidade. Novos casos de TB significam outros novos contatos.

O estudo de uma amostra de contatos de TB pulmonar para avaliar o melhor ponto de corte da PT, associado a taxa de adoecimento nos dois primeiros anos é de grande importância para o controle da TB no Brasil. Através deste estudo foi possível avaliar o ponto de corte da PT em

que os contatos apresentam maior risco de adoecimento e, ainda, se houve diferença neste risco entre o ponto de corte estabelecido pela ATS (5mm) e aquele estabelecido pelo MS em 2005, numa população em que é alta a prevalência de TB (total de habitantes do Brasil). Além disso, avaliando ainda a faixa etária desta amostra, pôde-se avaliar o risco de adoecimento na população acima de 15 anos na qual não era recomendada a pesquisa de TBIL através da PT. Outro aspecto interessante deste estudo é avaliar mais uma vez a interferência da vacina BCG no resultado da PT em contatos, já que estudos com esse propósito também já foram feitos no Brasil (mas a maior parte com crianças) .

Assim, conhecer o risco de adoecimento em contatos infectados não submetidos ao tratamento para TBIL disponibiliza um retrato desta população dentro da realidade brasileira. Estes dados são imprescindíveis para estimular novas pesquisas que confirmem a validade externa deste estudo, contribuindo para a mudança das medidas operacionais dos Programas de Controle de TB no Brasil.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 O *M.tb*

A característica principal do gênero *Mycobacterium* é a propriedade álcool-ácido resistente, ou seja, resistente ao descolorimento pelo álcool e ácido nítrico ou sulfúrico, quando previamente corado pela fucsina quente. Além disso, os germes pertencentes a este gênero são estritamente aeróbios e a maioria reproduz-se lentamente, em torno de 14 a 15 horas, e não se desenvolve nos meios habituais empregados na bacteriologia geral. O meio de Loewenstein-Jensen é um dos mais usados, onde há crescimento lento (20 a 45 dias). (Mason, 2005)

Sob a denominação de “Complexo *Mycobacterium tuberculosis*” agrupam-se as bactérias: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. bovis subespécie caprae*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*. (Euzéby, 2010) A tuberculose pode ser causada pelas três primeiras bactérias citadas anteriormente, mas o *M.tb* é o responsável pela maioria dos casos. O *M.tb* é estritamente aeróbio, no entanto pode sobreviver sem se multiplicar em locais com aporte limitado de oxigênio. Os recursos utilizados pela bacteriologia para detecção do bacilo são baciloscopia ou exame direto, cultura, testes para identificação da espécie (bioquímicos ou moleculares) e testes de amplificação de ácido nucléico. (Mason, 2005)

4.2 A PATOGENIA DA TB

A transmissão do bacilo ocorre através de gotículas (produzidas ao tossir, falar, espirrar), sendo assim inter-humana e por via aérea. A transmissão é influenciada pelas características do caso-índice (o paciente portador da doença na forma pulmonar), do contato (o indivíduo que convive com o paciente), do meio ambiente no qual os mesmos convivem e a infectividade do bacilo. Pacientes com lesões cavitadas nos pulmões e, também, aqueles com escarro com baciloscopia positiva são muito contagiosos. (Mason, 2005)

A primoinfecção por TB ocorre com mais frequência em crianças de países com alta prevalência da doença. Após a penetração do bacilo no pulmão há alveolite exsudativa, com afluxo de polimorfonucleares e monócitos, tendência à proliferação com a formação de granuloma tuberculoso. Esta primeira manifestação lesional é conhecida como nódulo de Ghon. A partir desse, os bacilos são drenados pelos linfáticos até gânglios regionais. Pode haver ainda disseminações hematogênicas precoces ou tardias. A participação ganglionar exuberante é uma das características da primoinfecção. Este complexo primário (nódulo de Ghon e pólo

ganglionar) pode ter evolução para calcificação visível radiologicamente ou não, ou ainda evolução para doença. Neste caso, constitui-se a TB primária, que é mais freqüente a partir da progressão do pólo ganglionar. Nos adultos também pode ocorrer a primoinfecção tuberculosa, mas o quadro geralmente é diverso daqueles da infância, sobretudo pela discreta participação de adenomegalias e pouca freqüência de disseminações hematogênicas além de raridade de calcificações. (Mason, 2005)

A TB pós-primária é também conhecida como TB de reinfecção ou ainda, TB do adulto. Esta forma corresponde à reativação endógena de um foco latente. É importante lembrar que em países em desenvolvimento, com alta prevalência de TB é elevado o número de casos de reinfecção exógena em pacientes de 20 a 40 anos, conseqüência de novo contágio. (Mason, 2005)

4.3 A PROVA TUBERCULÍNICA (PT)

Em 13 de agosto de 1890, Kock anuncia na Primeira Sessão Ordinária do X Congresso Internacional de Medicina, em Berlim, que teria descoberto uma droga terapêutica para a tuberculose. Em 13 de novembro do mesmo ano, o “Deutsche Medizinische Wochenschrift”, em edição extraordinária, traz novo pronunciamento de Kock. Ele informava que, embora estivesse interessado na descoberta da droga terapêutica da tuberculose, observou que o referido líquido batizado como tuberculina poderia servir como meio diagnóstico da doença, em virtude da grande reação apresentada pelos animais doentes inoculados com a droga, o mesmo não ocorrendo com animais sadios. Esta idéia permaneceu durante algum tempo, até que se observou que mesmo animais não doentes poderiam reagir a essa droga. Foram os médicos veterinários da época que esclareceram o fato mostrando que o animal poderia estar apenas infectado, porém não doente. Estabeleceu-se, então, a seguinte regra: animal infectado pelo *M.tuberculosis* reage à

injeção de tuberculina; animal não infectado não reage. Esta primeira droga fabricada chama-se OLD TUBERCULIN (OT). Posteriormente, outras tuberculinas foram produzidas, tais como PPD, PPD-S, PPD RT23 e outras. (Vaccarezza, 1965) (Ruffino-Netto, 1970)

O uso correto da PT requer conhecimentos sobre o antígeno utilizado, imunologia da reação ao antígeno, técnicas de administração e leitura e resultados de experiências epidemiológicas e clínicas. A reação à tuberculina injetada no subcutâneo é do tipo hipersensibilidade tardia, representa a reação a um hapteno, mediada por células T e só produz reações na derme quando houver infecção pelo *M.tb*. A hipersensibilidade é demonstrada quando surge no local da introdução (face anterior do antebraço, usando-se a técnica intradérmica de Mantoux) da tuberculina endureção depois de 10 horas, que chega ao máximo de 48 a 72 horas, desaparecendo lentamente em alguns dias. A tuberculina é produzida pelo *M.tb* e se difunde nos meios líquidos de cultura. Maior purificação da tuberculina resultou em um derivado protéico purificado que recebeu a sigla de PPD (purified protein derivative). A infecção é detectada pela PT de 2 a 12 semanas após o contato. (ATS, 2000) (Tarantino, 2002)

O valor de endureção da PT não é igual para todos os indivíduos, mesmo quando infectados pelo *M.tb*. No entanto, quando a reação à tuberculina em pacientes com TB doença é cuidadosamente mensurada, as indurações serão distribuídas em um amplo intervalo, mas a maior parte será agrupada em torno de uma média. Isso foi demonstrado através da tabulação do tamanho da endureção da PT em um grupo de pacientes com TB hospitalizados em Battey State Hospital, na Geórgia. (Figura 1) Este padrão em que a maior parte dos pacientes apresentou EC entre 15 e 22mm, sugere que a sensibilidade à dose 5TU de tuberculina é provavelmente uma característica universal de pessoas com TB doença, a despeito de outros fatores como idade, etnia, sexo, tipo ou estágio da doença, estado nutricional e outros. O mesmo padrão de

distribuição foi obtido em PT de grupos da população em geral, mas com a adição de novo intervalo em que as ECs também se concentravam à esquerda da escala (considerando uma escala com início em 0 de EC e com ordem crescente da esquerda para direita). Caracterizava-se, então, um aspecto bimodal ou de distribuição com dois picos. Um exemplo claro foi a avaliação na população da Dinamarca, (Figura 2) em que as distribuições foram divididas por idade e cada histograma mostrou a distribuição caracterizada por dois segmentos. O da direita era composto por EC a partir de 6mm até mais de 26mm e com pico em torno de 14-15mm. Esse grupo apresenta distribuição de EC semelhante ao histograma dos pacientes com TB doença já citado, sendo então interpretado como grupo portador de TB infecção. O outro grupo que consistia em EC de 0 a 1mm até 5mm foi considerado não infectado. Como suporte para esta avaliação, foi realizado PT nos 344 novos casos de TB doença notificados durante esta campanha. O padrão de distribuição de EC desses 344 corresponde ao segmento da direita do histograma anterior. Além disso, a frequência de calcificações pulmonares foi muito baixa em $EC < 6mm$, com aumento abrupto desta frequência em EC a partir de 8 e 9mm, o que reforça a ideia de separação através do valor da EC entre infectados ou não pelo *M.tb.* (Edwards, 1960)

Figura 1. Distribuição dos valores de enduração de 1592 pacientes com tuberculose hospitalizados na Geórgia. (Edwards, 1960)

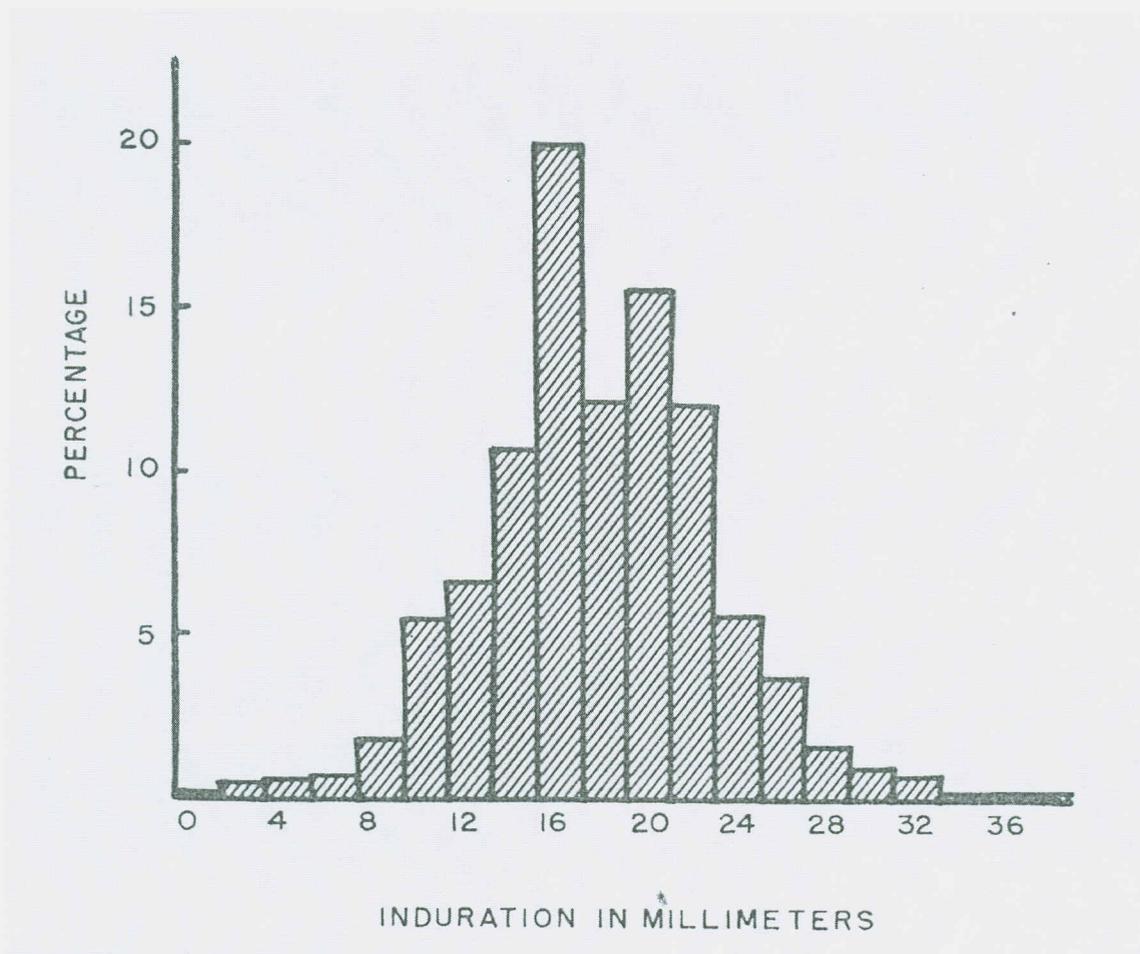
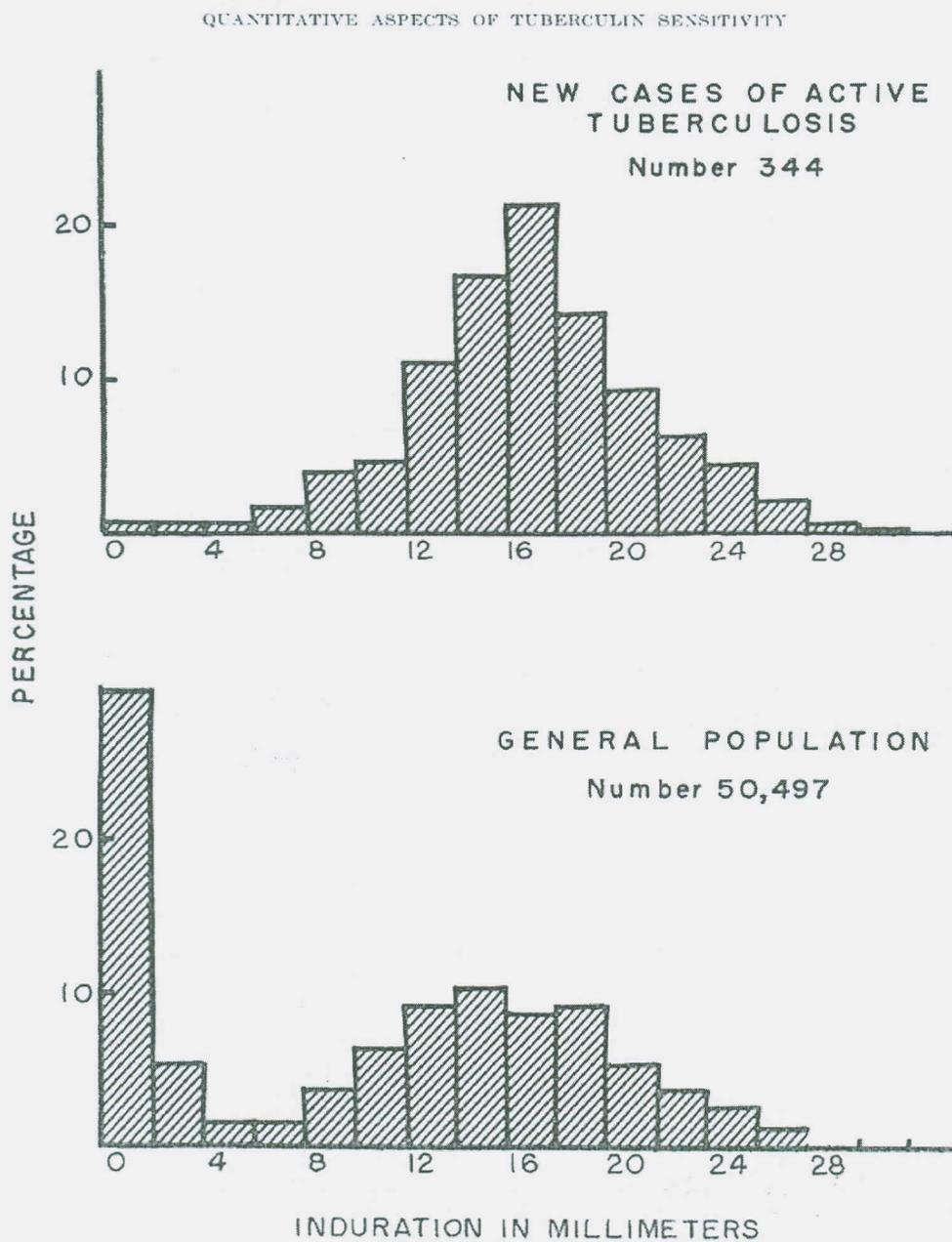


Figura 2. Distribuições dos valores de enduração para a população em geral da Dinamarca e para os novos casos de TB nessa população. (Edwards, 1960)



Em 1974, a ATS já preconizava o valor de 5mm como indicador para tratamento de infecção por *M.tb* em contatos. (ATS, 1974) Em 1976, novamente realçou que em contatos a enduração igual ou maior que 5mm é interpretada como provável infecção. (ATS, 1976) Além disso, reações pelo *M.tb* são mais comuns do que reações cruzadas em pessoas que são contatos de pacientes com TB. Assim, o uso do valor de enduração de 5mm ou mais para separar as reações significantes das insignificantes, diminui o número de pessoas infectadas por *M.tb* que são classificadas com reações insignificantes e diminui também o número de pessoas não infectadas, classificadas como reatoras. Como a prevalência de TB é alta entre contatos, o valor preditivo positivo é alto, mesmo quando é reduzido o ponto de corte para 5mm. (Snider, 1982) O princípio geral é que se valores menores de enduração são indicativos de infecção, a sensibilidade do teste aumenta naqueles em que o risco de desenvolver TB é alto. (Jasmer, 2002)

Menzies também observou que, em geral, o ponto de corte para considerar a PT positiva pode ser menor se o risco de doença com base em outros fatores é maior, como recente contato com TB ativa. Em imunocompetentes, mais de 98% daqueles com infecção por TB tem PT igual ou maior a 5mm, mais de 90% tem PT igual ou maior a 10mm e 50 a 60% tem PT igual ou maior a 15mm. Portanto, o aumento do ponto de corte de 5mm para 10 ou 15mm reduz a sensibilidade do teste. (Menzies D, 1999) Em populações com menor probabilidade de exposição à TB e em que as reações cruzadas são mais comuns, um ponto de corte maior deve ser selecionado. (ATS, 1990)

Segundo recomendações da ATS em 2000, programas de PT direcionada devem ser conduzidos entre grupos de alto risco para infecção recente pelo *M.tb* e entre aqueles que, uma vez infectados, têm o risco de progressão da doença aumentado. Baseado na sensibilidade e especificidade da PT e a prevalência de TB nos diferentes grupos, três pontos de corte têm sido

recomendados para definir a PT como positiva. Para pessoas com alto risco de desenvolver a doença se infectados, o ponto de corte é de 5mm de endureção ou mais. Este grupo inclui: contatos recentes de pacientes com TB, portadores do vírus de imunodeficiência humana, alterações cicatriciais à radiografia de tórax consistente com TB prévia e pacientes transplantados ou com outras causas de imunossupressão. PT com endureção igual ou maior que 10mm pode ser considerada positiva em pessoas com probabilidade maior de infecção recente ou outras condições que aumentam o risco para TB (imigrantes de países de alta prevalência de TB, usuários de drogas, profissionais de saúde, portadores de condições clínicas como silicose, diabetes mellitus, além de crianças menores que 4 anos ou lactentes e, crianças e adolescentes expostos a adultos de alto risco). Pessoas sem os fatores citados anteriormente têm PT considerada positiva quando a endureção é igual ou maior que 15mm. (ATS, 2000)

Muitos estudos têm comprovado ser possível interpretar resultados da PT em indivíduos previamente vacinados com BCG. (Ruffino-Netto, 1976) (Menziés R, 1992) (Joos, 2006) (Farhat M, 2006) Foi realizado em 1976 um estudo longitudinal avaliando a alergia tuberculínica pós-vacinação com BCG em 2240 escolares de Ribeirão Preto. Os escolares (2206) com PT negativa foram divididos em dois grupos: o primeiro recebeu BCG (1053) e o segundo (1153) não – grupo controle. A PT foi repetida 26 meses após, sendo os estudantes novamente submetidos à PT 577 do grupo vacinado e 633 do grupo controle, obtendo-se leitura em 545 e 599, respectivamente. Entre os vacinados, 37,6% foram não reatores ($PT < 5\text{mm}$), sendo que se fosse considerado o corte da PT como 10mm, esse percentual seria de 64,7%. Assim, concluiu-se que dois anos após a vacinação é grande a porcentagem de não reatores à PT entre os vacinados. (Ruffino-Netto, 1976) A proposta internacionalmente aceita que recomenda a prática de realizar a PT de maneira seriada para detecção de infecção tuberculosa recente em população de risco,

não discrimina os indivíduos previamente vacinados com BCG. (ATS, 1990) Outro estudo realizado entre crianças e adultos jovens em Montreal, também avaliou a PT em vacinados com BCG. Foi avaliado o status de vacinação e realizado PT. Entre os vacinados na infância, a prevalência de PT igual a 10mm foi similar aos não vacinados. (Menzies R, 1992) Além disso, pelo fato da vacina ser usada freqüentemente em áreas com altas taxas de transmissão de TB e não proporcionar proteção contra muitas formas da doença, o Centro de Controle de Doenças (CDC) recomenda que a história de vacinação seja ignorada quando se administrar ou interpretar a PT. (Small, 2001)

4.4 O TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE

A infecção por *M.tb* é, na maioria dos casos, inicialmente contida pelo sistema imune e se torna latente. No entanto, a qualquer tempo a doença pode se instalar, significando uma nova fonte de transmissão para infecção de outras pessoas. O tratamento da infecção reduz a chance de doença. Assim, reduzindo o número de infectados, a saúde individual e a saúde pública se beneficiam (Jasmer, 2002).

Salpeter E. et al (1998) construíram um modelo matemático para a epidemiologia de TB com base nas taxas de incidência de TB nos Estados Unidos entre 1930 e 1995. Esse modelo de transmissão estimou que para cada caso de TB doença há 3,5 casos de TB infecção e 1,2 caso adicional de TB doença devido a múltiplas transmissões sucessivas ao longo do tempo.

O tratamento da infecção por *M.tb* visa reduzir a população bacteriana em estado de latência ou em lesões radiograficamente “invisíveis”. O tratamento é baseado em três fatores: probabilidade de infecção, probabilidade de adoecimento e risco de hepatotoxicidade. O medicamento utilizado é a Isoniazida (INH) - na maioria dos casos - que se trata de um fármaco barato, de administração oral e praticidade posológica (ATS, 1974).

Em estudos conduzidos pela USPHS, o tratamento da infecção com INH reduziu a incidência de doença em torno de 54% a 88% (Comstock, 1984 e Ferebee, 1969).

Um ensaio clínico controlado conduzido pela Tuberculosis Branch (CDC/ US Public Health Service) com inuítes no Alasca, iniciado em 1957 para avaliação do tratamento para TB latente com INH, demonstrou visível sucesso do uso de INH em relação ao placebo em reduzir o adoecimento. Assim, teve início em 1964 um novo estudo em que toda a amostra começou a receber INH. A dose de INH era de 4-8mg/kg/dia em dose única diária por 01 ano. A detecção de casos de TB doença era realizada através dos registros do departamento de Saúde e Serviço Social do Alasca. A última revisão ocorreu em 1973. Eram considerados como TB doença os casos com evidência bacteriológica ou clínica durante o período de observação. Foram avaliadas a duração da eficácia da profilaxia e a relação entre taxa de adoecimento e quantidade de INH nos dois estudos. O tempo de observação das amostras foi de 15 anos para o primeiro estudo e de 9 anos para o segundo. No primeiro estudo, o número de casos de TB doença foi maior no grupo que recebeu placebo: 52 casos de TB doença em 2418 (2,1%) dos que receberam placebo e 26 casos em 2521(1,03%) do grupo INH, ou seja, o grupo placebo adoeceu duas vezes mais. A comparação que reflete mais claramente o efeito da INH é entre pessoas que utilizaram a medicação em doses corretas no primeiro estudo e pessoas que receberam subdoses de INH ou não a utilizaram no segundo estudo: houve redução de TB doença em 70% no primeiro grupo. Em nova avaliação destas amostras em 1979 constatou-se que a proteção concedida pela INH persiste por mais de 19 anos. É provável que a eficácia do tratamento para TB latente com INH tenha sido subestimada neste estudo, pois poucas pessoas que foram alocadas no grupo placebo no primeiro estudo não receberam INH no segundo estudo e algumas pessoas em cada grupo podem ter utilizado INH desde o final do segundo programa. Portanto, não houve grupo controle

placebo legítimo do qual os casos de TB doença poderiam ter sido acessados para avaliar o efeito da INH. Se fosse possível comparar a taxa de adoecimento entre pessoas que receberam placebo e que receberam INH no primeiro estudo descartando a utilização de INH no segundo estudo, mas preservando o tempo de observação, o decréscimo da taxa atribuível à INH utilizada no primeiro estudo provavelmente seria maior. Os resultados destes estudos são consistentes com a hipótese de que a diminuição do risco de adoecimento produzido pelo uso de INH persiste por toda a vida. (Comstock, 1974-a e 1979)

Há três regimes de drogas recomendados para o tratamento de adultos com TB infecção. As medicações utilizadas variam em doses, efeitos adversos e qualidade de acompanhamento. Os regimes utilizados são isoniazida (INH) por 9 meses, isoniazida por 6 meses ou rifampicina por 4 meses. Estes regimes são categorizados de acordo com a evidência científica já encontrada, segundo a força de recomendação (A: regime de escolha; B: regime alternativo; C: oferecer quando o regime de escolha ou alternativo não podem ser utilizados; D: não deve ser, de maneira geral, oferecido; E: não deve ser nunca utilizado) e a qualidade da evidência para recomendação (I: há no mínimo um ensaio clínico randomizado com desfechos clínicos; II: ensaios clínicos não randomizados ou foram conduzidos em outras populações; III: opinião de especialistas). Enquanto o regime com INH por 9 meses com administração diária possui nível de evidência AII, o com administração 2 vezes por semana possui o nível BII. Já o uso de INH por 6 meses com administração diária é nível BII e com administração 2 vezes por semana é nível BI (HIV negativos) e CI (HIV positivos). O uso de rifampicina diariamente por 4 meses apresenta nível BII (HIV negativos) e BIII (HIV positivos). O regime a ser escolhido deve ser avaliado com o paciente, devendo-se considerar os possíveis efeitos adversos, o tempo de uso e as interações medicamentosas (ATS, 2000 e MMWR, 2003).

A INH é a droga de escolha recomendada para tratamento para TB latente no Brasil (MS, 2009). A INH é uma hidrazida derivada do ácido isonicotínico, com alto poder bactericida contra os bacilos em replicação. É rapidamente absorvida e prontamente se difunde pelos fluidos e tecidos. A via de administração é usualmente oral, mas pode ser intramuscular em pacientes graves. A dose para tratamento para TB latente é de 300mg diários para adultos e 5mg/kg diários para crianças (máximo de 300mg/dia) por no mínimo 6 meses. As contra-indicações são hipersensibilidade e doença hepática em atividade. Os cuidados durante o uso são a avaliação de transaminases hepáticas em pacientes com doença hepática prévia e reposição concomitante de piridoxina 10mg/dia em pacientes com risco de neuropatia periférica (desnutrição, alcoolismo e diabetes). Os efeitos adversos descritos são reações cutâneas de hipersensibilidade, neuropatia periférica, se deficiência de piridoxina, e outros menos comuns como neurite ótica, psicose tóxica, convulsões generalizadas. Hepatite é rara. A INH pode aumentar a concentração sérica de fenitoína e carbamazepina. A absorção de INH pode ser prejudicada pelo uso de hidróxido de alumínio (WHO, 2003).

Em coorte prospectiva que avaliou 11.141 pacientes submetidos ao tratamento para TB latente, com INH entre janeiro de 1989 a dezembro de 1995, 11 pacientes apresentaram hepatotoxicidade (0,1% entre os que iniciaram e 0,15% entre os que terminaram). A incidência de hepatotoxicidade aumentou com a idade, havendo tendência para maior incidência em mulheres e brancos. Apenas um paciente foi hospitalizado devido à hepatotoxicidade e todos os 11 pacientes com hepatotoxicidade se recuperaram sem seqüelas. Apenas 20% dos pacientes que receberam INH possuíam idade ≥ 35 anos. Foram utilizados 3 critérios para hepatotoxicidade pela INH: (1) sintomas sugestivos de hepatite como início progressivo de anorexia, náuseas, vômitos e icterícia; (2) evidência laboratorial de disfunção hepática definida como aspartato

aminotransferase (AST) elevada em valor no mínimo cinco vezes o normal com ou sem alteração de bilirrubina; (3) resolução de sinais e sintomas de hepatotoxicidade após suspensão da INH e decisão de não utilizar mais o tratamento com INH após resolução. Todos os pacientes foram testados para outras causas de hepatite (Nolan, 1999).

Salpeter S (1997) avaliou o tratamento para TB latente em pacientes com baixo risco para adoecimento, maiores de 35 anos. Foi encontrada uma redução da taxa de mortalidade e dos custos de Saúde nesta faixa etária, embora a redução para o paciente no aspecto individual tenha sido pequena. Foram avaliados os custos em relação ao tratamento (visitas com atendimento por enfermeira, testes de função hepática, tratamento de complicações incluindo terapia para hepatite e sintomas gastro-intestinais, visitas médicas e hospitalizações) e tratamento de TB doença (medicações, visitas médicas, DOTS, tratamento para transmissão secundária e hospitalizações). O tratamento significou aumento na sobrevida no primeiro ano e nos anos subseqüentes. Em hipotética previsão para a população americana, o tratamento para TB latente poderia prevenir 35.176 mortes e economia de 2,11 bilhões de dólares.

Em outro estudo que avaliou o acompanhamento de contatos de TB pulmonar de amostra urbana representativa dos Estados Unidos, entre julho de 1996 e junho de 1997, a hepatotoxicidade foi de 1% (Marks, 2000). A avaliação do tratamento em 3.788 contatos em clínica de saúde de São Diego (julho de 1999 a novembro de 2002) revelou que 18% apresentaram efeitos adversos, sendo a hepatotoxicidade detectada em 0,3% do total. Não foram constatadas mortes ou hospitalizações derivadas dos efeitos adversos. Houve tendência de associação da presença efeito adverso quanto maior a idade do contato, mas não havia contatos com idade maior do que 49 anos (LoBue, 2003).

Um modelo de análise-decisória utilizando uma coorte hipotética de todos os imigrantes de países em desenvolvimento, com entrada documentada nos Estados Unidos, examinou a efetividade e custo-efetividade de quatro estratégias: nenhuma intervenção ou PT seguida pelo tratamento com INH, tratamento com rifampicina ou tratamento com rifampicina associada à pirazinamida para àqueles com PT positiva. Nos pacientes de origem latino-americana, o tratamento com INH demonstrou menor custo em relação ao uso de outras drogas, menor número de adoecimento em relação ao tratamento com rifampicina e ainda número ano-vida com qualidade-ajustada maior em comparação a todas as outras estratégias (Khan, 2002).

Um relatório publicado este ano (2010) pelo CDC mostrou que 17 casos (15 adultos e 02 crianças) de eventos adversos sérios (hepatotoxicidade) associados ao tratamento de TBIL com isoniazida foram relatados nos anos de 2004 a 2008. Cinco pacientes foram submetidos a transplante hepático. Cino pacientes morreram, incluindo um submetido ao transplante. Neste relatório é reforçada a importância do monitoramento clínico contínuo dos pacientes submetidos ao tratamento da TBIL para a detecção (embora rara, mas grave) de eventos adversos entre pacientes de qualquer idade. (MMWR, 2010)

5. METODOLOGIA

5.1 MODELO DE ESTUDO

Estudo tipo coorte retrospectivo de contatos de pacientes com TB pulmonar.

5.2 POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA

Contatos de TB pulmonar.

5.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Indivíduos da população de referência que compareceram ao ambulatório de TB do IDT/HUCFF.

5.4 PERÍODO DE ESTUDO

Primeiro de julho de 2000 a trinta e um de dezembro de 2002 .

5.5 PERÍODO DE COLETA DE DADOS

Outubro de 2005 a março de 2008.

5.6 SELEÇÃO DA AMOSTRA

5.6.1 Critérios de inclusão

Indivíduos da população de estudo que atenderam aos seguintes critérios de inclusão:

- ✓ contatos cujo resultado de PT estava disponível no prontuário;
- ✓ contatos cujo resultado da PT inicial foi menor que 5mm e apresentavam resultado de nova PT realizada até 12 semanas após a primeira para pesquisa de conversão tuberculínica;
- ✓ contatos de TB que não realizaram tratamento para TB latente;
- ✓ contatos cujo desfecho após dois anos foi conhecido.

5.6.2 Critérios de exclusão

- ✓ prontuário não encontrado;
- ✓ desfecho desconhecido;
- ✓ realização de tratamento para TB latente;
- ✓ transferência para acompanhamento em outro serviço de saúde;
- ✓ óbito;
- ✓ mudança de diagnóstico do caso-índice.

5.7 DEFINIÇÃO DE TERMOS

5.7.1 Exposição

Infectado: contato que apresentou 1ª PT \geq 5mm ou conversão tuberculínica (aumento de 10mm entre a 1ª e a 2ª PTs - realizadas com até 12 semanas de intervalo).

Não infectado: contato que apresentou 1ª PT $<$ 5mm e ausência de conversão tuberculínica.

5.7.2 Desfecho

Adoecimento por TB: Descrição no prontuário de diagnóstico de TB doença e prescrição de tratamento; Relato do paciente de diagnóstico de TB e uso de tratamento, em entrevista por profissional da equipe de pesquisa.

Não adoecimento por TB: ausência de qualquer relato de desenvolvimento de TB doença em dois anos após a realização da 1ª PT.

5.8 OPERACIONALIZAÇÃO DO ESTUDO

5.8.1 Local de estudo e procedimentos de rotina

O IDT localiza-se no prédio do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), na Ilha do Fundão no município do Rio de Janeiro. No ambulatório de TB do IDT, todos os contatos ≥ 12 anos de idade de pacientes com TB pulmonar confirmada são avaliados. Pacientes e contatos < 12 anos são encaminhados para outro hospital (pediátrico). Durante o período do estudo, um caso-índice de TB foi definido como um indivíduo com cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* no escarro. Contato foi definido como um indivíduo com ≥ 100 horas dividindo um espaço fechado com o caso-índice antes do início de tratamento específico. Os contatos foram entrevistados para pesquisa de sintomas respiratórios e realização de radiografia de tórax. Todos os sintomáticos respiratórios foram submetidos a exame físico, radiografia de tórax e orientados a fornecer três amostras de escarro espontâneo, sem supervisão, para baciloscopia e cultura. Indivíduos com radiografia de tórax anormal e ausência de escarro espontâneo foram submetidos à indução de escarro com solução salina hipertônica. Após ser descartado diagnóstico de TB pulmonar atual ou prévia, os contatos foram submetidos à PT. Como rotina, contatos com resultado de PT ≤ 10 mm foram orientados a retornar em 8 a 12 semanas após a primeira PT para realização de outra PT. Um aumento ≥ 10 mm na segunda PT em relação à primeira PT foi classificado como conversão tuberculínica. O tratamento com isoniazida foi recomendado para os contatos com conversão tuberculínica e para os contatos que atendiam aos critérios recomendados pelo MS para o tratamento de TB latente, como previamente descritos. Contatos que não atenderam aos critérios do MS para tratamento de TB latente ou sem conversão foram orientados para retornar ao IDT/UFRJ para serem avaliados de 1 a 2 anos após a primeira avaliação ou em caso de aparecimento de sintomas respiratórios. A sorologia para HIV não foi oferecida aos contatos como procedimento de rotina, exceto para os contatos que adoeceram durante o acompanhamento.

5.8.2 Identificação da amostra de estudo

Através do livro em que foram protocolados os casos-índice e seus respectivos contatos (de acordo com o comparecimento para a palestra realizada para os contatos), foram selecionados os nomes e os endereços (com telefones para contato) dos sujeitos de pesquisa atendidos no ambulatório de TB entre 01 de julho de 2000 e 31 de dezembro de 2002.

5.8.3 Metodologia de coleta de dados

Foi preenchida uma ficha de instrumento de coleta de dados (Apêndice A) através da consulta ao prontuário de avaliação de contatos. Esse prontuário continha informações sobre as características sócio-demográficas e clínicas e resultados de PT. Estes dados foram transportados para um banco em SPSS versão 11.0.

5.8.4 Metodologia da investigação do desfecho (adoecimento)

A busca do desfecho após 24 meses foi de três maneiras: procura espontânea do sujeito de pesquisa ao hospital, contato telefônico ou visita domiciliar pela equipe de saúde, com preenchimento de entrevista padronizada (Apêndice B). Primeiramente, foi tentado o contato telefônico através de informação da ficha preenchida na entrevista. Este contato foi realizado por 2 estudantes da graduação em Medicina da UFRJ (MH; LA) e auxiliar de enfermagem (CS), devidamente treinados para este fim. Em caso de insucesso no contato telefônico, foi realizada visita domiciliar por uma auxiliar de enfermagem. O desfecho adoecimento por TB pulmonar foi estabelecido se: (1) registro no prontuário do sujeito de pesquisa de diagnóstico de TB e a prescrição do tratamento ou (2) relato pelo sujeito de pesquisa que recebeu o diagnóstico e foi submetido ao regime padronizado de tratamento anti-TB durante entrevista conduzida por um

membro da equipe de pesquisa. Todos os casos foram confirmados como notificados na Secretaria Municipal de Saúde.

5.9 ASPECTOS ESTATÍSTICOS

Os resultados foram analisados através da versão 11.0 do programa SPSS. A variável desfecho foi diagnóstico de TB e foi calculada a proporção de casos de TB em 24 meses após a primeira PT entre os contatos não infectados e infectados. Os testes Qui-quadrado e Fisher foram usados para analisar as variáveis dicotômicas. Foi calculado ainda o risco relativo (RR) de TB em não infectados e infectados e o intervalo de confiança para 95%. As variáveis que foram analisadas como preditoras de adoecimento no contato são idade, gênero e intervalos de PT < 5mm, entre 5-9mm e ≥ 10 mm. As variáveis de confundimento são status sorológico para HIV, presença de co-morbidades e realização de vacinação pelo BCG. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados como estatisticamente significativos.

5.10 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), em 06 de outubro de 2005 (Apêndice C).

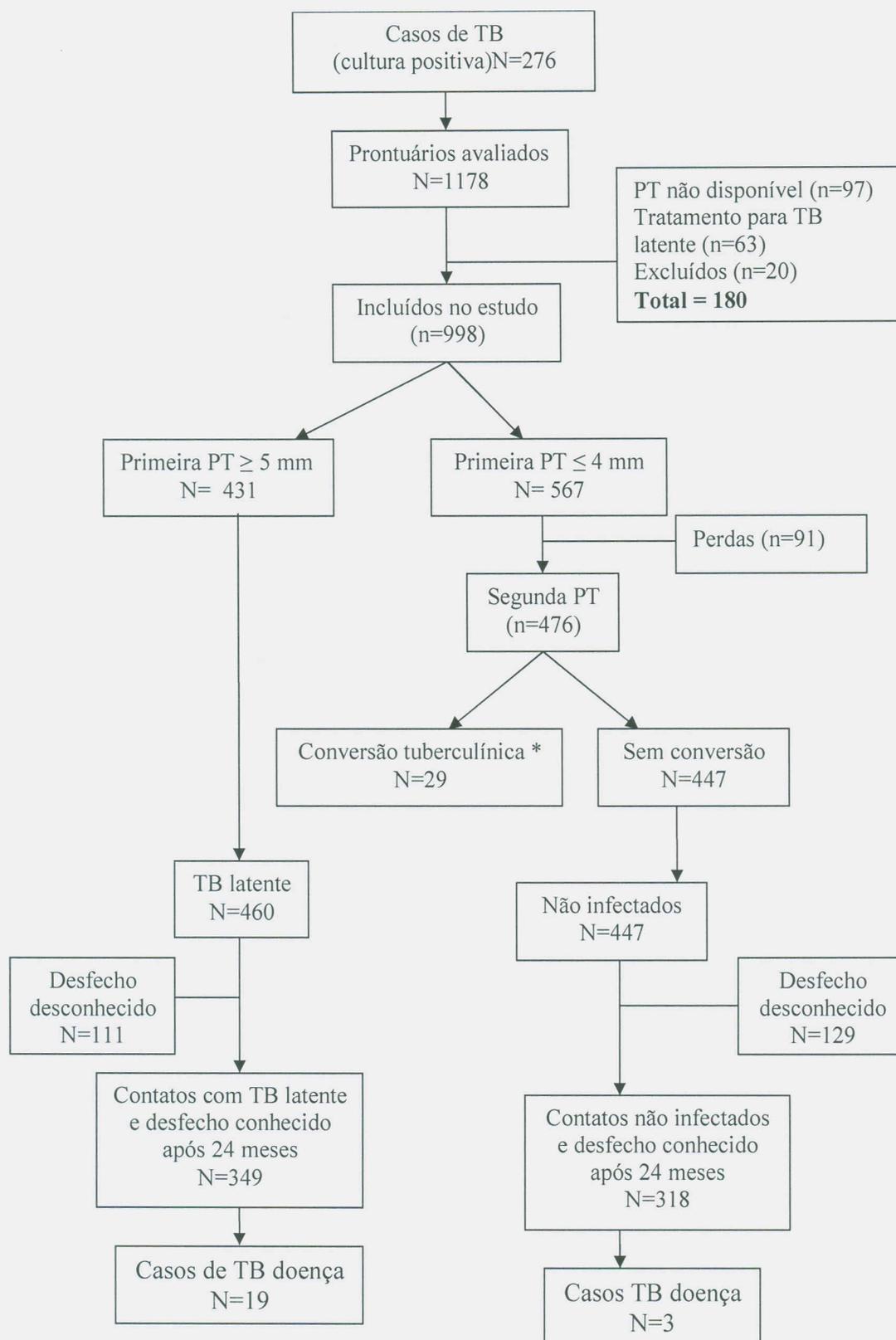
Uma vez que este foi um estudo retrospectivo, houve autorização do CEP para a coleta de dados sem a necessidade de assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido pelos sujeitos de pesquisa.

6. RESULTADOS

Entre julho de 2000 e dezembro de 2002, 276 pacientes com TB pulmonar (escarro com cultura positiva) foram diagnosticados e 1178 contatos (média de 4,2 contatos por caso-índice) compareceram ao hospital para avaliação. O fluxo de avaliação dos contatos, incluindo perdas no acompanhamento, é representado na Figura 3 . 180 foram excluídos e 998 realizaram PT na avaliação inicial. Destes 998, 431 contatos (43%) apresentaram PT positiva e 567 (56%) PT negativa; 29 (6%) contatos apresentaram conversão tuberculínica. De 460 contatos com TB latente, houve perda durante o acompanhamento de 111 contatos e entre os 447 contatos não infectados, houve perda de 129. Entre 667 contatos incluídos neste estudo (resultado disponível de PT e desfecho conhecido em 24 meses), 22 (3,2%) receberam o diagnóstico de TB, com taxa de TB estimada de 1.649/100.000.

Os 667 sujeitos incluídos para análise eram contatos de 208 casos-índices. O resultado da sorologia para HIV estava disponível em 186 de 208 (89%) casos-índice, com 145 apresentando sorologia negativa e 41 positiva.. Como observado na tabela 1, a positividade da PT foi similar entre contatos de casos-índice soropositivos e soro-negativos para HIV. O resultado da sorologia para HIV estava disponível em 40% (9/22) dos contatos que adoeceram, dos quais em 1 contato a sorologia foi positiva. Na tabela 1, observam-se as características dos 667 contatos estratificados pelo resultado da PT. A média de idade entre os contatos infectados (35 anos) foi maior do que entre os contatos não infectados (25 anos; $p=0.001$).

Figura 3 - Fluxo de avaliação de contatos



PT: prova tuberculínica; TB:tuberculose; N=número de casos; * contatos que não aceitaram receber tratamento para TB latente a despeito da conversão.

Tabela 1 – Características dos 667 contatos incluídos no estudo com resultado de prova tuberculínica e desfecho conhecido

Características dos Contatos		Contatos não infectados (n=318)	Contacts com TB latente (n=349)	valor de <i>P</i>
Gênero	Masculino	122 (38%)	133 (38%)	1.00
	Feminino	196 (62%)	216 (62%)	
BCG	Sim	216 (70%)	227 (67%)	0.4
	Não	94 (30%)	113 (33%)	
Idade média (IQR)		23 (12-45)	35 (18-49)	0.001
Idade	12-15 anos	35% (113/318)	17% (60/349)	0.001
	≥ 16 anos	64% (205/318)	83% (289/349)	
Contato intra-domiciliar	Sim	80% (252/315)	82% (284/347)	0.6
	Não	20% (63/315)	18% (63/347)	
Caso-índice BAAR positivo	Sim	70% (224/318)	76% (266/349)	0.1
	Não	30% (94/318)	34% (83/349)	
Caso-índice HIV-positivo	Sim	20% (57/280)	17% (53/310)	0.3
	Não	80% (223/280)	83% (257/310)	
Presença de co-morbidades	Sim	16% (50/308)	22% (74/338)	0.07
	Não	84% (259/308)	78% (263/338)	

Contato intra-domiciliar: contatos que vivem na mesma casa que o caso-índice. HIV: vírus da imunodeficiência humana; co-morbidades: diabetes mellitus, silicose, doença hepática, alcoolismo, tabagismo. *sorologia para HIV de 20 casos-índice não estavam disponíveis; história de BCG não disponível para 27 contatos; exposição de contatos (intra-domiciliar ou não) não disponível para 5 contatos; co-morbidades dos contatos não disponível para 21 contatos.

Durante o acompanhamento, 22 contatos adoeceram, dos quais 19 com PT positiva e 3 com PT negativa. Na tabela 2 é demonstrado que o risco de TB foi significativamente maior entre os 349 contatos com PT ≥ 5 mm (5,4%) comparado aos 318 contatos com PT < 5 mm (0,9% ; RR=6.04; 95% CI: 1.7–20.6). A incidência cumulativa anual de TB estimada entre os contatos com TB latente foi 2.722/100.000 e entre os contatos não infectados foi 472/100.000. O tamanho da endureção da PT não foi um preditor de risco para adoecimento (Tabela 2). Após estratificação, não houve diferença na proporção de adoecimento entre contatos infectados com PT entre 5 e 9 mm (5%) comparado àqueles com PT ≥ 10mm (5.6%).

Tabela 2. Incidência de tuberculose em dois anos entre 667 contatos

Resultado da PT	Diagnóstico de TB (n=22)	RR (95% IC)
PT 0-4 mm (n=318)	0.9% (3/315)	ref
PT ≥ 5 mm (n=349)	5.4% (19/330)	6.0 (1.7- 20.6)
PT 5-9 mm (n=80)	5% (4/76)	Ref
PT ≥ 10 mm (n= 269)	5.6% (15/254)	1.1 (0.3-3.4)

PT: prova tuberculínica; TB:tuberculose; RR:risco relativo; CI:intervalo de confiança;
N=número de casos

A endureção da PT \geq 5 mm foi a única variável preditora de adoecimento em dois anos entre os contatos (Tabela 3). Curiosamente, não houve associação entre o resultado da baciloscopia do caso-índice e o perfil de contato com o caso-índice (intra-domiciliar ou não).

Tabela 3. Possíveis variáveis preditoras e desfecho TB doença em dois anos

Características	Ausência de TB (n=645)	TB (n=22)	valor de p
PT positiva (≥ 5 mm)	51% (330/645)	86% (19/22)	0.002
Gênero (masculino)	38% (248/645)	32% (7/22)	0.6
Idade			
12-15 anos	26% (166/642)	23% (5/22)	0.7
≥ 16 anos	74% (476/642)	77% (17/22)	
Idade (média, Q1Q3)	29 (15-48)	22 (15,-38,7)	0.3
BCG			
sim	68% (429/629)	64% (14/21)	1.0
não	32% (200/629)	32% (7/21)	
Contato intra-domiciliar			
sim	81% (519/640)	77% (17/22)	0.8
não	19% (121/640)	23% (5/22)	
BAAR no escarro			
positivo	73% (471/645)	86% (19/22)	0.2
negativo	27% (174/645)	14% (3/22)	
Contatos de caso-índice HIV positivo*	18% (105/573)	29% (5/17)	0.4
Contatos de caso-índice HIV negativo *	82% (468/573)	71% (12/17)	
Co-morbidades			
sim	19% (122/628)	11% (2/18)	0.5
não	81% (506/628)	89% (16/18)	

PT: prova tuberculínicat; HIV: vírus da imunodeficiência humana; co-morbidades: diabetes mellitus, silicose, doença hepática, alcoolismo, tabagismo. *sorologia para HIV de 20 casos-índice não estavam disponíveis; história de BCG não disponível para 27 contatos; exposição de contatos (intra-domiciliar ou não) não disponível para 5 contatos; co-morbidades dos contatos não disponível para 21 contatos; BCG: Bacilo Calmete-Guerrin; Q1: percentile 25%; Q3: percentile 75%.

7. DISCUSSÃO

Cinquenta e dois por cento dos contatos de pacientes com TB pulmonar foram classificados como infectados pelo *M. tuberculosis* (349/667), comparável a taxa observada em uma revisão sistemática publicada em 2008 que avaliou a investigação de contatos em locais de alta incidência da doença (51.4%). (Morrison J, 2008).

As taxas de TB doença foram similares entre os contatos com PT entre 5-9mm e $PT \geq 10$ mm (Tabela 2), o que sugere que o ponto de corte de 5mm para positividade da PT em contatos é apropriada. Nenhum destes pacientes recebeu tratamento para TB latente, por não atenderem aos critérios estabelecidos pelo MS do Brasil ou porque se recusaram a receber tratamento (29 contatos com conversão tuberculínica).

A taxa de adoecimento de 5.4%, em dois anos, entre contatos é semelhante aos relatos da literatura e evidencia a importância do tratamento de TB latente em contatos. (Jasmer, 2002; ATS, 2000; Clancy, 1991; Marks, 2000; Reichler 2002-a e b; Veening, 1955; Sutherland, 1976) Em locais com prevalência alta de TB, esta taxa pode representar um impacto relevante no número absoluto de casos novos de TB.

No grupo de não expostos deste estudo (contatos não infectados), a taxa de adoecimento foi apenas de 0,9%, enquanto a incidência de TB doença foi seis vezes maior entre os contatos infectados. Esta observação sugere que os casos de TB em contatos infectados estão relacionados aos seus respectivos casos-índice. Os achados deste estudo são consistentes com relatos da literatura, nos quais foi demonstrado que o risco de adoecimento no primeiro ano de acompanhamento (em indivíduos infectados recentemente pelo *M. tuberculosis*) é oito vezes maior dos que nos anos subsequentes e que 82% dos casos de adoecimento ocorrem em dois anos após a infecção. (ATS, 2000; Ferebee, 1970)

O Programa Nacional de Controle da TB do Brasil recomendava em 2005 a investigação e tratamento de TB latente entre contatos ≤ 15 anos de idade de pacientes com TB pulmonar bacilíferos e ainda hoje prioriza a avaliação de contatos menores de 05 anos. Esta recomendação é baseada na maior incidência de adoecimento observada em crianças e adolescentes infectados pelo *M. tuberculosis*. (Comstock-b, 1974) Neste estudo, a média de idade dos infectados (35;

intervalo de 18-49) foi maior que a média de idade dos não infectados (23; intervalo de 11-45; $p=0.001$). Além disso, 77% (17/22) dos contatos que adoeceram em dois anos eram maiores de 15 anos de idade e a média de idade era de 22 anos. 67% dos casos de TB notificados ao programa de TB do Rio de Janeiro durante 2003 tinham idade entre 20 a 49 anos, o que corresponde à idade média de 75% dos casos de TB doença (15 a 54 anos) segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). (WHO, 2003; SMS, 2005) Apenas contatos com idade \geq 12 anos foram avaliados pelo programa de Controle da TB do IDT/HUCFF durante o período do estudo e, por isso, não foi possível estimar o risco de adoecimento em crianças. No entanto, as observações realizadas neste estudo demonstram claramente o maior risco de adoecimento entre contatos maiores de 15 anos em dois anos após a infecção pelo *M. tuberculosis*.

A única variável associada com o adoecimento entre os contatos foi a infecção latente, foi definida por $PT \geq 5\text{mm}$. O ponto de corte da PT para definir a presença de infecção pelo *M. tuberculosis* depende de muitos fatores e é fortemente influenciada pela prevalência de infecção no contexto clínico estudado. Embora o Programa de Controle de TB do Brasil recomende o tratamento para TB latente para contatos com $PT \geq 10\text{mm}$, a American Thoracic Society (ATS) tem recomendado o tratamento para os contatos com $PT \geq 5\text{mm}$ desde 1974. (ATS, 1974) A recomendação da ATS é baseada no fato de que considerando que a prevalência de infecção é presumidamente maior entre contatos de pacientes de TB pulmonar, a redução do ponto de corte aumenta a sensibilidade da PT e, conseqüentemente, seu valor preditivo positivo. (Snider, 1982) As observações deste estudo demonstram que mesmo em um local com prevalência alta de TB, a utilização do ponto de corte de 5mm para a PT para definir infecção latente entre contatos com o intuito de instituir tratamento, pode prevenir um número significativo de novos casos de TB doença. Os achados deste estudo já contribuíram para uma revisão da recomendação de ponto de

corde para definição de TBIL em contatos pelas Diretrizes de TB da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia publicado em 2009. (SBPT, 2009) e pelo Ministério da Saúde (MS, 2010)

Não houve diferença entre a cobertura vacinal para BCG entre os contatos infectados e não-infectados (amostra de contatos com idade ≥ 12 anos), sugerindo que a PT é um bom método de triagem para pacientes vacinados em locais de alta incidência de TB, assim como observado por Joos TJ. (Joos TJ, 2006)

O presente estudo apresenta algumas limitações que incluem perdas de contatos durante o acompanhamento e resultados de PT não disponíveis devido ao desenho retrospectivo, além de resultados de sorologia para HIV desconhecidos em 60% dos contatos que adoeceram. Outrossim, o tempo exato de adoecimento entre os contatos não estava disponível, mas apenas a resposta sim/não em relação ao diagnóstico de TB em dois anos após a primeira avaliação. Apesar destas limitações, estes dados fornecem informações importantes em relação ao impacto que o tratamento da TB latente para adultos infectados pode ter no controle da TB.

8. CONCLUSÕES

A taxa de incidência de TB estimada foi de 1.649/100.000 habitantes. Não houve diferença na proporção de adoecimento entre contatos infectados com PT entre 5 e 9 mm (5,2%) comparado àqueles com PT ≥ 10 mm (5,9%). A PT ≥ 5 mm foi a única variável preditora para adoecimento de contatos em dois anos (RR=6.04; 95% CI: 1.7–20.6). Este estudo sugere que o risco para adoecimento é 30 vezes maior entre contatos de pacientes com TB pulmonar comparado à população em geral do Rio de Janeiro, Brasil. As observações deste estudo sugerem que um número significativo de novos casos de TB pode ser evitado se todos os contatos de

pacientes com TB pulmonar confirmados, independente da idade e do resultado da baciloscopia do caso-índice, forem testados e tratados para TB latente.

Referências bibliográficas

[ATS] AMERICAN THORACIC SOCIETY. **Preventive Therapy of Tuberculous Infection.** Am Rev of Respir Dis. v.110, p. 371-4, 1974.

[ATS] AMERICAN THORACIC SOCIETY. **Guidelines for the Investigation and Management of Contactts.** Am Rev of Respir Dis. v.114, p.459-63, 1976.

[ATS] AMERICAN THORACIC SOCIETY. **Diagnostic standards and Classification of Tuberculosis.** Am Rev Respir Dis v.142,p. 725-35, 1990.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. **Target Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection.** Am J Respir Crit Care Med. v.161, p.S221-47, 2000.

AMERICAN THORACIC SOCIETY/CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION/INFECTIOUS DISEASES SOCIETY. **Controlling Tuberculosis in the United States.** American Journal of Respiratory and Critical care Medicine. v.172, p.1169-1227, 2005.

BUSH O.B. et al. **Isoniazid prophylaxis in contacts of persons with known tuberculosis.** Am Rev Respir Dis.v.92,p.732-40, 1965.

CAILLEAUX-CEZAR et al. **Tuberculosis incidence among contacts of active pulmonary tuberculosis.** Int J Tuberc Lung Dis. V.13(2),p.190-5, 2009.

CLANCY L. et al. **Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries.** Eur Respir J. v.4(10), p.1288-95,1991.

COMSTOCK GW et al. **Isoniazid prophylaxis in an undeveloped area.** Am Rev of Respir Dis. v.86, p 810-22, 1962.

COMSTOCK GW et al. **Isoniazid Prophylaxis among Alaskan Eskimos: A Progress Report.** Am Rev of Respir Dis. vol.110, p195-7, 1974a.

COMSTOCK GW et al. **The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence.** Am J Epidemiol. V. 98, p.131-8, 1974b.

COMSTOCK GW et al. **Isoniazid Prophylaxis among Alaskan Eskimos: A Final Report of the Bethel Isoniazid Studies.** Am Rev of Respir Dis. V.119, p.827-30, 1979.

COMSTOCK GW et al. **Preventive therapy. The Mycobacteria: A Sourcebook.** New York, Marcel Dekker. p. 1071-1082, 1984.

DUNLAP E. M et al. **Immunology of Tuberculosis.** The Medical Clinics of North America. v. 77(6), p.1235-51, 1993.

EDWARDS P. Q. et al. **Story of the Tuberculin Test from an Epidemiological Viewpoint.** v.81(1),pt2, p.1-47, 1960.

EUZÈBY J.P. **List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature - Genus *Mycobacterium*.** Disponível em; <http://www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.html>. Acessado em 20 de setembro de 2010.

FARHAT M et al. **False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria?** Int J Tuberc Lung Dis. V.10(11), p.1192-1204, 2006.

FEREBEE S.H. **Prophylactic effects of isoniazid on primary tuberculosis in children. A preliminary report.** Am Rev Tuberc. v.76, p.942-63, 1957.

FEREBEE S.H. **Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts.** Am Rev Respir Dis. v.85, p490-510, 1962.

FEREBEE S.H. **A controlled trial of isoniazid prophylaxis in mental institutions.** Ameri Rev Resp Dis. v.81, p161-175, 1963.

FEREBEE S.H. **Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: A general review.** Advances in Tuberculosis Research.v.17, p.28-106, 1969.

FEREBEE S.H. **Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review.** In Advances in Tuberculosis Research. Basel/ New York, S Karger 17, p28-106, 1970.

GOLUB J. E. et al. **Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission.** Int J Tuberc Lung Dis. v.10(1), p.24-30, 2006.

GROTH-PETERSEN E et al. **Mass chemoprophylaxis of tuberculosis.** Amer Rev Resp Dis. v.81, p.643-52, 1960.

JASMER R. M et al.. **Latent tuberculosis infection.** N Eng J Med. v.347, p 1860-66, 2002.

JOOS TJ et al. **Tuberculin reactivity in bacilli Calmette-Guérin vaccinated population: a compilation of international data.** Int J Tuberc Lung Dis. v.10(8), p.883-91, 2006.

KATZ et al. **Effect of isoniazid upon the reactivation of inactive tuberculosis. Final report.** Amer Rev Resp Dis. v.91, p.345-50, 1965.

KHAN K. et al. **Global Drug Resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States.** N Engl J Med. v..347(23), p.1850-9, 2002.

LOBUE P.A. et al. **Use of Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection in a Public Health Clinic.** Am J Respir Crit Care Med. v.168, p. 443-7, 2003.

MASON R.J. et al. **Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.** Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Inc. p. 979-1000. 2005.

MARKS SM, Taylor Z, Quall LN, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH.. **Outcomes of Contact investigations of infectious tuberculosis patients.** AM J Respir Crit Care Med. v.162, p. 2033-8, 2000.

MENZIES D. et al. **Tuberculosis: 10. Prevention.** CMAJ. v.161(6), p. 717-24, 1999.

MENZIES R et al. **Effect of Bacille Calmette-Guérin Vaccination on Tuberculin Reactivity.** Am Rev Resp Dis. v.145, p.:621-5, 1992.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Guia de Vigilância Epidemiológica.** 6ª edição. Brasília. 2005. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Guia_Vig_Epid_novo2.pdf. Acessado em 24 de jan de 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Série Histórica da Taxa de Incidência de Tuberculose. Brasil, Regiões e Unidades Federadas de Residência (1990 a 2006)**. 2008. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/taxa_incidencia_tuberculose.pdf Acessado em 16 de dezembro de 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 7ª edição. Brasília. 2009. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/gve_7ed_web_atual_tuberculose.pdf. Acessado em 24 de jan de 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose no Brasil**. 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_no_vo.pdf

[MMWR] MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT . **Update: Adverse Event Data and Revised American Thoracic Society/CDC Recommendations Against the Use of Rifampin and Pyrazinamide for Treatment of latent Tuberculosis Infection** . v.52(31), p.735-9, 2003.

[MMWR] MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT . **Severe Isoniazid-Associated Liver Injuries Among Persons Being Treated for Latent Tuberculosis Infection - -- United States, 2004—2008**. v.59(08),p224-9, 2010.

MORRISON J et al. **Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis**. Lancet. V.8, p.359-68, 2008.

MOUNT FW et al. **Preventive effects of isoniazid in the treatment of primary tuberculosis in children**. New England J med.v.265,p.713-21, 1961.

MOUNT FW et al. **The effect of isoniazid prophylaxis on tuberculosis morbidity among household contacts of previously known cases of tuberculosis**. Amer Rev Resp Dis. v.85, p.821-7, 1962.

NOLAN C.M et al. **Hepatotoxicity Associated with Isoniazid Preventive Therapy**. JAMA. v. 281(11), p.1014-18, 1999.

PROGRAMA DE CONTROLE DA TUBERCULOSE DO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO (PCT-RJ). **Situação Epidemiológica da Tuberculose: 2001 a 2006**. 2008. Disponível em:

<http://www.saude.rio.rj.gov.br/> Acessado em 16 de dezembro de 2009.

REICHLER M. R et al. **Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis.** JAMA. v. 287(8), p. 991-5, 2002a.

REICHLER M. R et al. Treatment of latent tuberculosis infection in contacts of new tuberculosis cases in the United States. Southern Medical Journal. v.95(4), p. 414-20, 2002.

ROSE Jr C. E et al. **Establishing Priority during Investigation of Tuberculosis Contacts.** American Review of Respiratory Disease. V.119, p. 603-9, 1979.

RUFFINO NETTO A. **Epidemiologia da Tuberculose: estudo de alguns aspectos mensuráveis na prova tuberculínica.** Ribeirão Preto, 1970. [Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP]

RUFFINO NETTO A et al. **Alergia tuberculínica pós-vacinação com BCG intradérmico e pós-infecção natural.** Rev Div Nac Tub v.20(77), p19-27. 1976

SALPETER E.E. et al. **Mathematical model for the epidemiology of tuberculosis, with estimates of the reproductive and infection-delay function.** American Journal of Epidemiology. v.147 (4), p. 398-406, 1998.

SALPETER S.R et al. **Monitored isoniazid prophylaxis for low-risk tuberculin reactors older than 35 year of age.** Annals of Intern Med. v.127, p. 1051-61, 1997.

[SBPT] SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.** J Bras Pneumol. v.35(10), p.1018-48, 2009.

SMALL, P. M. et al. **Management of Tuberculosis in the United States.** NEJM. v.345(3), p.189-200, 2001.

[SMS –RJ] SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO. **Boletim Informativo 2005.** Disponível em: <http://www.saude.rio.rj.gov.br/> Acessado em 21 de junho de 2007.

SNIDER D. E. **Tuberculin test.** Am Rev of Respir Dis. v. 125, p. 108-18, 1982.

STOP TB PARTNERSHIP and WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Global Plan to Stop TB, 2006–2015: actions for life towards a world free of tuberculosis.** Geneva: WHO, 2006. Disponível em <http://www.stoptb.org/globalplan/assets/documents/GlobalPlanFinal.pdf>. Acessado em 17 dez 2009.

STOP TB PARTNERSHIP. **About Stop TB Partnership.** 2009. Disponível em http://www.stoptb.org/stop_tb_initiative/#hrp. Acessado em 16 dez 2009.

SUTHERLAND I. **The evolution of clinical tuberculosis in adolescents.** Tubercle. v.47, p.308, 1966.

SUTHERLAND I. **Recent studies in the epidemiology of tuberculosis based on the risk of being infected with tubercle bacilli.** Adv Tuberc Res. v. 19,p. 1-63, 1976.

TARANTINO 2002. Guanabara Koogan. 5ª Edição.

VACCAREZZA RF. **Robert Koch – La Etiologia de la Tuberculosis y Otros Trabajos.** Eudeba, Buenos Aires. 1965

VEENING G.J.J. **Long term isoniazid prophylaxis.** Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. Bull World Health Organ. v. 22, p. 63-83, 1955.

[WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. **TB – a global emergency.** WHO report on TB endemic [WHO/TB/94.177]. Geneva: WHO, 1994. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/hq/1994/WHO_TB_94.177.pdf. Acessado em 16 dez 2009.

[WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes.** 3ª Edição. 2003. Disponível em: <http://www.who.com/whosites/tbhome/tbpublications>. Acessado em 21 de junho de 2005.

[WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing.** WHO report, 2009. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf. Acessado em 16 dez 2009.

[WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Implementing the WHO STOP TB Strategy.** Geneva, WHO, 2008. Disponível em <http://www.who.int/tb/publications/2008/en/index.html>
Acessado em 21 jan 2010.

Apêndice A

Projeto “Risco de adoecimento em contatos de pacientes com tuberculose pulmonar infectados pelo Mycobacterium tuberculosis não submetidos à quimioprofilaxia”

Pesquisador responsável: Michelle Cailleaux Cezar

Instrumento de coleta de dados

Nome do Contato		
Idade		
Gênero	1= Feminino 2= Masculino	
Co-morbidade	0= sim 1= não 9= ignorado	
Quais co-morbidades?		
Vacinação BCG	0= não 1= sim 9= ignorado	
Tempo de BCG		
Data da PT		
Resultado da 1ª PT		
Realizou 2ª PT?	0= não 1= sim 9= ignorado	
Resultado da 2ª PT		
Viragem?	0= não 1= sim 9= ignorado	
Desfecho em 24 meses	0= sem TB 1= TB 2= óbito 3= transferência 4= perda 5= quimio 9= ignorado	

Apêndice B

Avaliação de Adoecimento em Contatos de TB (Resgate de Perdas)

Nome do Contato:

Nº variável acompanhamento (banco de dados): ()

Teve alguma doença pulmonar ou respiratória desde a época em que esteve no HU até agora?

 Não (ENCERRAR ENTREVISTA). Sim.

Qual doença? _____

Em caso de TB: Tratou em qual Posto de Saúde? _____

Quando? _____
AVALIAR POSSIBILIDADE DE RETORNO AO HU.* Não sei. AVALIAR POSSIBILIDADE DE RETORNO AO HU.*

* Ou ainda , avaliar possibilidade de visita domiciliar.

Apêndice C



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

CEP - MEMO - nº 923/05

Rio de Janeiro, 13 de outubro de 2005.

Coordenador:

Luiz Carlos Duarte
de Miranda
Médico - Prof. Adjunto

Secretário:

Márcio Teixeira Araújo
Farmacêutico - Especialista

Membros Titulares:

Alice Helena Dutra Violante
Médico - Prof. Adjunto

Antonio de Magalhães
Marinho
Enfermeiro - Mestre

Beniz Moriz Trêpe
Médico - Doutorando

Eduardo Jorge Bastos
Cortes
Médico - Prof. Assistente

Eliza Regina Arduenio
Assistente Social - Mestre

Luiz Beatriz Pereira da
Cunha
Médico - Especialista

Maria de Fátima Custoso
Lopes
Representante dos Usuários

Paulo Feijó Barros
Médico - Prof. Adjunto

Rodrigo Teixeira Santos
Aluno de Graduação - FM

Zaira Rodrigues da Silva
Professora

Membros Suplentes:

Alberto Kraysyan Arbex
Médico - Doutorando

Alexandre Carvalho
Aluno de Graduação - FM

Daniel Savignan Marinho
Farmacêutico - Especialista

Helena Wierzyński
Representante dos Usuários

Lúcia da Conceição de
Araújo Marques
Enfermeiro - Mestre

Maria Adelaide Moreira
dos Santos
Nutricionista - Mestre

Mário Fernando Petzold
Engenheiro - Doutor

Orlando Nunes Cosentino
Sociólogo - Doutor

Roberto Blanco dos Santos
Médico - Bacharel de
Direito

Roberto Coury Pedrosa
Médico - Doutor

Vânia Dias de Oliveira
Assistente Social

Do: Coordenador do CEP

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Dra. Michelle Cailleaux Cezar

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa.

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. Sa. que o CEP constituído nos Termos da Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 150/05 - CEP

Título: "Incidência de adoecimento em contatos de pacientes com tuberculose pulmonar não submetidos à quimioprofilaxia por não atenderem aos critérios do Ministério da Saúde do Brasil".

Pesquisador (a) responsável: Dra. Michelle Cailleaux Cezar

Data de apreciação do parecer: 06/10/05

Parecer: "APROVADO"

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral, previsto para 06/04/06, anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII. 13.d., da Resolução n.º 196/96 - CNS/MS).

Atenciosamente,

Prof. Luiz Carlos Duarte de Miranda
Coordenador do CEP

Apêndice D

INT J TUBERC LUNG DIS 13(2):190-195
©2009 The Union

Tuberculosis incidence among contacts of active pulmonary tuberculosis

M. Cailleaux-Cezar,* D. de A. Melo,* G. M. Xavier,* C. L. G. de Salles,* F. C. Q. de Mello,*
A. Ruffino-Netto,† J. E. Golub,‡ A. Efron,‡ R. E. Chaisson,‡ M. B. Conde*

*Instituto de Doenças do Torax, Hospital Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, †Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ‡Center for Tuberculosis Research, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

SUMMARY

BACKGROUND: Treatment of latent tuberculosis (TB) infection (LTBI) in Brazil is recommended only in the case of contacts of pulmonary smear-positive TB patients aged ≤ 15 years with a tuberculin skin test (TST) ≥ 10 mm and no previous bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination or with a TST ≥ 15 mm regardless of previous BCG vaccination.

OBJECTIVE: To evaluate the 2-year incidence and predictors of TB among contacts who did not meet the Brazilian criteria for LTBI treatment.

DESIGN: Retrospective cohort study. Contacts aged between 12 and 15 years and those aged >15 years who did not meet the Brazilian criteria for LTBI treatment were enrolled in the study.

RESULTS: TB incidence was 3.2% (22/667), with an estimated TB rate of 1649 per 100 000 population. Risk of TB was greater among the 349 contacts with TST ≥ 5 mm (5.4%) compared to the 318 contacts with TST < 5 mm (0.9%; RR 6.04, 95% CI 1.7–20.6).

CONCLUSION: The high incidence of TB among contacts who did not meet the Brazilian criteria for LTBI treatment strongly suggests that these criteria should be reviewed. Furthermore, even among BCG-vaccinated contacts, TST induration ≥ 5 mm was the only variable that predicted the development of TB disease within 2 years.

KEY WORDS: pulmonary tuberculosis; LTBI; tuberculin test

THE EVALUATION and treatment of individuals at greatest risk for developing active pulmonary tuberculosis (TB) is an essential component of TB control programmes in countries with low TB incidence rates, a term used when the incidence of all forms of active TB is below 10 per 100 000 population.¹⁻³ In these settings, contacts of active pulmonary TB cases presenting with a tuberculin skin test (TST) reaction of ≥ 5 mm are treated with 6–9 months of isoniazid (INH) for latent TB infection (LTBI). Only contacts who would be recommended to receive treatment for LTBI are to be tested.^{1,2} In high-incidence TB settings (≥ 100 cases/100 000), however, contact evaluations are not a priority of TB control programmes, where the maximum effort is devoted to the detection and treatment of individuals with active TB.^{2,3}

The overall burden of TB cases in Brazil was estimated at 95 000 in 2006, the highest in Latin America and the fifteenth worldwide.⁴ Overall TB incidence in 2006 was 50/100 000. Approximately 10 000 new TB cases are reported annually to the City of Rio de Janeiro Health Secretariat, for an incidence of 175 cases/100 000.⁵ In 2005, Rio de Janeiro state showed the

highest TB incidence in Brazil (80.5/100 000), with 12 384 new cases.⁶ The incidence rate of the jurisdiction in which the study was conducted ranged from 119.7/100 000 in 2000 to 97.5/100 000 in 2003.⁵

The Brazilian National TB Programme (NTP) recommends investigating only childhood household contacts (aged ≤ 15 years) of pulmonary smear-positive TB index patients. The routine evaluation of asymptomatic human immunodeficiency virus (HIV) seronegative/unknown contacts includes a TST and follow-up chest X-ray (CXR) if the TST induration is ≥ 10 mm with no previous bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination or if the TST is ≥ 15 mm with previous BCG vaccination.⁵ For those contacts with a positive TST and normal CXR, preventive treatment with daily INH for 6 months is recommended. Asymptomatic contacts aged ≤ 15 years with a negative or unknown TST are advised to return to the Health Unit if respiratory symptoms develop. All symptomatic contacts are investigated for TB diagnosis through CXR and sputum smear. HIV-infected contacts are referred to the AIDS Clinic of the hospital and receive specific evaluation and treatment.⁵

Correspondence to: Marcus B Conde, Lab Pesq em TB, Instituto de Doenças do Torax, Hospital Clementino Fraga Filho, 6º andar, Rodolfo Rocco 255, Rio de Janeiro, RJ, Brazil Cep 21941 913. Tel: (+55) 21 2562 2432. Fax: (+55) 21 2562 2853. e-mail: marcusconde@hucff.ufrj.br

Article submitted 31 January 2008. Final version accepted 26 August 2008.

The aim of this study was to evaluate the 2-year incidence and predictors of pulmonary TB disease among contacts of active pulmonary TB cases who did not receive treatment for LTBI as they did not meet the Brazilian government's criteria for LTBI treatment.

METHODS

We performed a retrospective cohort study at the Institute of Thoracic Diseases (ITD) of the Federal University of Rio de Janeiro (FURJ), located at the Clementino Fraga Filho University Hospital (CFFUH) in Brazil.

Contact evaluation

The contact evaluation in our hospital differs slightly from the Brazilian government's recommendations. In our setting, the Hospital TB Programme staff attempt to evaluate all contacts aged ≥ 12 years of confirmed pulmonary TB cases. The hospital where the study was conducted cares only for adults (defined as subjects aged ≥ 12 years). Patients and contacts aged < 12 years are referred to another hospital, where children are treated.

During the study period, a source TB case was defined as an individual with respiratory symptoms and positive sputum culture for *Mycobacterium tuberculosis*, and contacts were defined as those who have shared ≥ 100 h in a closed space with a pulmonary TB source case during the infectious period. Household contact was defined as living in the same house with the source case. Contacts were interviewed, screened for respiratory symptoms and underwent a CXR.

After ruling out past and current TB and past *M. tuberculosis* infection, contacts underwent a TST. Contacts with a TST induration ≤ 10 mm were asked to return for a second TST 8–12 weeks after the first TST. An increase of ≥ 10 mm in the second TST was classified as a TST conversion.

Treatment with INH was recommended for TST converters and for those contacts who fulfilled the Brazilian criteria for LTBI treatment, as previously described.⁵ Contacts who did not meet Brazilian criteria for LTBI treatment were advised to return to the hospital to be evaluated 1 and 2 years later or whenever respiratory symptoms developed.

All subjects with respiratory symptoms underwent a physical examination, had a CXR performed and were instructed to provide three unsupervised sputum specimens for smear and culture testing. Subjects with abnormal CXRs who were unable to provide a spontaneous sputum specimen underwent sputum induction with hypertonic saline solution. HIV serology was not offered to contacts as routine procedure but only to those diagnosed with pulmonary active TB during the follow-up evaluation. For initial treatment of active TB in persons without prior TB treatment, the NTP in Brazil recommends the standard regimen

of rifampicin (RMP, R) and INH (H) for 6 months, plus pyrazinamide (Z, PZA) during the first 2 months (2RHZ/4RH) for both HIV-seropositive and HIV-seronegative subjects.

Subject selection and definitions

The names of contacts of all TB source cases diagnosed between 1 July 2000 and 31 December 2002 were obtained from the TB Control Programme registry. We retrospectively evaluated the smear and culture results of index cases at the TB laboratory registry and the charts of their contacts. Contacts who did not return to the hospital for the 24-month evaluation were interviewed by a member of the research team through home visit or phone call to determine if TB had been diagnosed. Included in this study were contacts who did not receive treatment for LTBI regardless of age or TST status. Contacts were excluded from the study if they had active TB at the beginning of the study, if the chart was not available for review, if the TST results were not recorded in the chart, or if the contact was lost to follow-up 2 years after the first TST and was therefore not interviewed by a member of the team.

We defined subjects as not infected (TST < 5 mm) or infected (TST ≥ 5 mm). A TB diagnosis was defined when: 1) TB diagnosis and drug regimen were described in the chart, or 2) the patient reported the diagnosis and described the anti-tuberculosis standard drug regimen during the interview conducted by the research team member.

Statistical analysis

The results were analysed using SPSS programme version 11.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). The outcome variable was TB diagnosis and we calculated the proportion of TB cases within 24 months following the first TST among infected and non-infected contacts. χ^2 tests and Fisher's exact were used to analyse dichotomous variables. The relative risk (RR) of TB in non-infected and infected subjects was calculated.

The Ethics Committee of the CFFUH/FURJ approved this study in September 2005.

RESULTS

Between July 2000 and December 2002, 276 culture-positive active pulmonary TB patients were diagnosed and 1178 contacts (mean 4.2 contacts per index case) attended the hospital to be evaluated. The flowchart of screened contacts, including losses to follow-up, is shown in the Figure. One hundred and eighty contacts were excluded and 998 had a TST at baseline. Of these, 431 (43%) were positive and 567 (57%) were negative. Twenty-nine (6%) converted their TST on retesting. Of 460 patients with LTBI, 111 were lost to follow-up, as were 129 of 447 non-infected contacts. Among the 667 contacts enrolled in the study with available TST results and known TB outcome

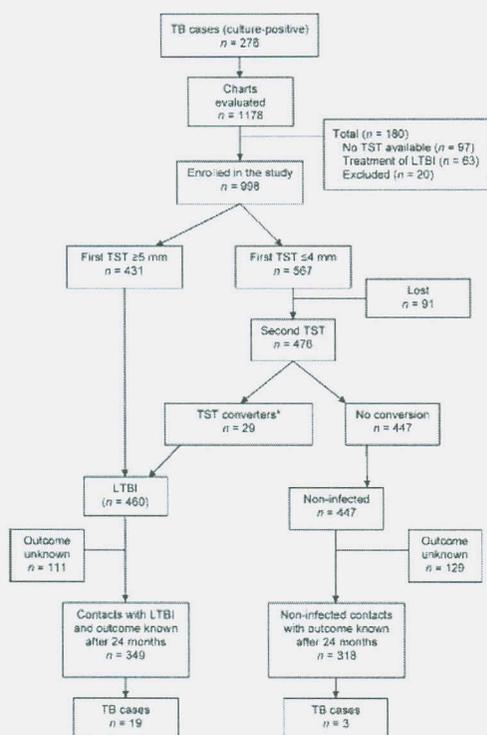


Figure Flowchart of contacts evaluated. *Contacts who did not accept treatment for LTBI despite TST conversion. TST = tuberculin skin test; TB = tuberculosis; LTBI = latent tuberculosis infection.

within 24 months, 22 (3.2%) were diagnosed with TB, with an estimated TB rate of 1649/100 000.

HIV serostatus was known for 208/276 (75%) source cases: 148 (71%) had a negative result and 20 (10%) were positive. As shown in Table 1, TST positivity was similar among contacts of HIV-positive and -negative TB source cases. HIV test results were available for 40% (9/22) of contacts who developed TB: one case was positive. The characteristics of the 667 contacts stratified by TST status are presented in Table 1. The median age among infected contacts was higher than among non-infected contacts (35 vs. 23 years, $P = 0.001$).

During follow-up, 22 individuals developed active TB, 19 of whom had a positive TST and three were TST-negative. Table 2 shows that the risk of TB was significantly higher among 349 contacts with TST ≥ 5 mm (5.4%) compared to the 318 contacts with TST < 5 mm (0.9%, RR 6.04, 95% confidence interval [CI] 1.7–20.6). The estimated yearly TB cumulative incidence among contacts with LTBI was 2722/100 000; among non-infected contacts it was 472/100 000. The size of the TST reaction did not predict TB risk (Table 2). When further stratified, there was

Table 1 Characteristics of 667 contacts enrolled in the study with available tuberculin skin test results and known tuberculosis outcome

Contact characteristic	Non-infected contacts (n = 318)	Contacts with LTBI (n = 349)	P value
Sex			
Male	122 (38)	133 (38)	1.00
Female	196 (62)	216 (62)	
BCG vaccination*			0.4
Yes	216 (70)	227 (67)	
No	94 (30)	113 (33)	
Median age, years [IQR]	23 [11–45]	35 [18–49]	0.001
Age, years			0.001
12–15	113/318 (35)	60/349 (17)	
≥ 16	205/318 (64)	289/349 (83)	
Household contact [†]			0.6
Yes	252/315 (80)	284/347 (82)	
No	63/315 (20)	63/347 (18)	
Smear-positive source			0.1
Yes	224/318 (70)	266/349 (76)	
No	94/318 (30)	83/349 (34)	
HIV-positive source case [‡]			0.3
Yes	57/280 (20)	53/310 (17)	
No	223/280 (80)	257/310 (83)	
Presence of comorbidities [§]			0.07
Yes	50/308 (16)	74/338 (22)	
No	259/308 (84)	263/338 (78)	

* BCG status of 17 contacts not available.

[†] Contact who lives in the same house as the source case. Exposure of contact (household or otherwise) not available for five contacts.

[‡] HIV status of 20 index cases not available.

[§] Includes diabetes mellitus, silicosis, liver disease, alcohol abuse, tobacco smoke. Comorbidities of 21 contacts not available.

LTBI = latent tuberculosis infection; BCG = bacille Calmette-Guérin; IQR = interquartile range; HIV = human immunodeficiency virus.

no difference in proportion with TB among infected patients with indurations of 5–9 mm (5.2%) compared to those with indurations of ≥ 10 mm (5.9%).

TST induration ≥ 5 mm was the only variable that predicted the development of TB disease within 2 years among contacts (Table 3). There was no significant association between the smear status of the source case and household contact status.

DISCUSSION

Forty-six per cent of contacts of TB cases enrolled in our study were classified as infected with *M. tuberculosis*.

Table 2 Incidence of tuberculosis within 2 years among 667 contacts

TST result	TB diagnosis (n = 22) n/N (%)	RR (95%CI)
TST 0–4 mm (n = 318)	3/315 (0.9)	Reference
TST ≥ 5 mm (n = 349)	19/330 (5.4)	6.0 (1.7–20.6)
TST 5–9 mm (n = 80)	4/76 (5)	Reference
TST ≥ 10 mm (n = 269)	15/254 (5.6)	1.1 (0.3–3.4)

TST = tuberculin skin test; TB = tuberculosis; RR = relative risk; CI = confidence interval.

Table 3 Possible predictive variables and the outcome 'active tuberculosis disease within 2 years'

Characteristic	No TB (n = 645) n/N (%)	TB (n = 22) n/N (%)	P value
Reactive TST (≥ 5 mm)	330/645 (51)	19/22 (86)	0.002
Male sex	248/645 (38)	7/22 (32)	0.6
Age, years			
12–15	166/642 (26)	5/22 (23)	0.7
≥ 16	476/642 (74)	17/22 (77)	
Median age, years [Q1–Q3]*	29 [15–48]	22 [15–38.7]	0.3
BCG vaccination†			
Yes	429/629 (68)	14/21 (64)	1.0
No	200/629 (32)	7/21 (32)	
Household contact‡			
Yes	519/640 (81)	17/22 (77)	0.8
No	121/640 (19)	5/22 (23)	
Sputum of source case			
Smear-positive	471/645 (73)	19/22 (86)	0.2
Smear-negative	174/645 (27)	3/22 (14)	
Contacts of			
HIV-positive source-case§	105/573 (18)	5/17 (29)	0.4
HIV-negative source-case§	468/573 (82)	12/17 (71)	
Comorbidities¶			
Yes	122/628 (19)	2/18 (11)	0.5
No	506/628 (81)	16/18 (89)	

*Q1 = percentile 25%; Q3 = percentile 75%.

†BCG status of 17 contacts not available.

‡Contact who lives in the same house as the source case. Exposure of contact (household or otherwise) not available for five contacts.

§HIV status of 77 index cases not available.

¶Includes diabetes mellitus, silicosis, liver disease, alcohol abuse, tobacco smoke. Comorbidities of 21 contacts not available.

TB = tuberculosis; TST = tuberculin skin test; BCG = bacille Calmette-Guérin; HIV = human immunodeficiency virus.

losis, and 19 (5.4%) of the 349 subjects with known outcome developed active TB within 2 years. TB rates were similar in those with TST reactions of 5–9 mm and ≥ 10 mm, suggesting that the 5 mm cut-off point for TST positivity in contacts is appropriate. None of the patients received treatment for LTBI because they did not meet the Brazilian criteria for LTBI treatment or because they refused to be treated (29 contacts with TST conversion).

The rate of 5.4% active TB disease within 2 years among contacts is similar to that found in the literature, and underscores the importance of preventive treatment for infected contacts.^{1–3,7–12} In settings with high TB prevalence, this rate might have a strong impact on the absolute number of new TB cases.

In our control group of non-infected contacts, the rate of TB was only 0.9%, while the incidence of disease was six times higher among infected contacts. This strongly suggests that TB cases among infected contacts are related to their index cases. Our findings are consistent with previous reports demonstrating that the risk for developing active TB among subjects recently infected by the *M. tuberculosis* in the first year of follow-up is eight times higher than in subsequent years and that 82% of TB cases developed active disease within 2 years of infection.^{2,13}

The Brazilian NTP recommends investigation and treatment of LTBI among childhood contacts (aged ≤ 15 years) of smear-positive active pulmonary TB. The decision to focus on this specific age group is based on the considerably increased incidence of TB in infants and adolescents infected by *M. tuberculosis*.¹⁴ In our study, the median age of the infected contacts (35 years, range 18–49) was higher than that of the non-infected contacts (23 years, range 11–45, $P = 0.001$). Furthermore, 77% (17/22) of the contacts who developed active pulmonary TB within 2 years were aged >15 years (median 22 years). Sixty-seven per cent of the pulmonary TB patients notified to the TB Programme of Rio de Janeiro City during 2003 were aged between 20 and 49 years, corresponding to the age range of 75% of TB cases (15–54 years) according to the World Health Organization.^{15,16} Only contacts aged ≥ 12 years were evaluated by the TB Control Programme of the ITD/CFFUH during the study period; it is therefore not possible to make any inferences about the risk of developing TB in infants in this study. However, our findings clearly show the higher risk for developing active TB among contacts aged >15 years within 2 years after presumed infection by *M. tuberculosis*; this group of individuals should therefore not be excluded from contact tracing.

The only variable significantly associated with the development of active TB among contacts was LTBI defined by a TST induration of ≥ 5 mm. The TST induration cut-off point to define the presence of *M. tuberculosis* infection depends on many factors and is strongly influenced by the prevalence of infection in the clinical context studied. Although the Brazilian NTP recommends LTBI treatment for contacts aged ≤ 15 years with TST ≥ 10 mm (no history of BCG vaccination) or TST ≥ 15 mm (past history of BCG vaccination), the American Thoracic Society (ATS) has recommended treatment for contacts with TST induration ≥ 5 mm since 1974.¹⁷ The ATS recommendation is based on the fact that as the prevalence of *M. tuberculosis* infection is presumably higher among contacts of pulmonary TB cases, the reduction of the cut-off point increases the sensitivity of the TST and consequently its positive predictive value.¹⁸ Our findings support that even in a setting with a high prevalence of TB, using a TST induration cut-off point of 5 mm to define LTBI among contacts of infectious TB for preventive treatment could prevent a significant number of new active TB cases, with no significant increase in the number of contacts evaluated.

The present study has some limitations, including losses to follow-up and missing TST results due to the retrospective design of the study, and unknown HIV status for 60% of the contacts who developed TB. Furthermore, we did not have data on the timing of TB disease among contacts, but rather a yes/no response with regard to TB within 2 years, such that the actual timing within the 2-year interval cannot be determined.

Despite these limitations, these data provide important information on the impact of LTBI treatment among infected adults on TB control.

CONCLUSIONS

This study suggests that the risk of developing active TB is 30 times higher among contacts of active TB than among the general population of Rio de Janeiro, Brazil and that a TST induration of ≥ 5 mm was the only variable that predicted the development of TB disease within 2 years among contacts. Current guidelines in Brazil state that childhood household contacts (aged ≤ 15 years) of smear-positive active pulmonary TB should be screened for LTBI. However, our findings suggest that a significant number of new TB cases might be prevented if all contacts of confirmed pulmonary TB cases, independently of age and of the smear status of the index case, are tested and treated for LTBI.

Acknowledgements

The authors would like to thank the faculty of Methods in Epidemiologic, Clinical & Operations Research/ATS and Dr P Hopewell for their time and support with this project. M B Conde is a recipient of a grant from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (350.543/2003-8).

References

- Jasmer R M, Nahid P, Hopewell P C. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1860–1866.
- American Thoracic Society. Target tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221–S247.
- Clancy L, Rieder H L, Enarson D A, Spinaci S. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *Eur Respir J* 1991; 4: 1288–1295.
- World Health Organization. Global tuberculosis control—surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB/2008.393. Geneva, Switzerland: WHO, 2008. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/annex_1_download/en/index.html Accessed June 2008.
- Ministerio da Saude. Guia de vigilancia epidemiologica. Brasilia, Brazil: Ministerio da Saude, 2005. http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar_texto.cfm?idtxt=21514 Accessed November 2006. [Brazilian]
- DATASUS. Taxa de incidência de tuberculose. Brasília, Brazil: Ministério da Saúde, 2000. <http://www.tabnet.datasus.gov.br> Accessed June 2008. [Brazilian]
- Marks S M, Taylor Z, Qualls N L, Shrestha-Kuwahara R J, Wilce M A, Nguyen C H. Outcomes of contacts investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2033–2038.
- Reichler M R, Reves R, Bur S, et al. Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *JAMA* 2002; 287: 991–995.
- Reichler M R, Reves R, Bur S, et al. Treatment of latent tuberculosis infection in contacts of new tuberculosis cases in the United States. *Southern Med J* 2002; 95: 414–420.
- Sutherland I. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv Tuberc Res* 1976; 19: 1–63.
- Veening G J J. Long term isoniazid prophylaxis. Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. *Bull World Health Organ* 1955; 22: 63–83.
- Sutherland I. The evolution of clinical tuberculosis in adolescents. *Tubercle* 1966; 47: 308.
- Ferebee S H. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1970; 17: 28–106.
- Comstock G W, Livesay U T, Woolpert S E. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974; 98: 131–138.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for National Programmes. 3rd ed. Geneva, Switzerland: WHO, 2003. Accessed October 2007. http://www.who.int/tb/publications/cds_tb_2003_313/en/
- Secretaria Municipal de Saúde do Município do Rio de Janeiro (SMS-RJ). Boletim informativo 2005. Brasília, Brazil: SMS-RJ, 2005. Accessed June 2007. <http://www.saude.rio.rj.gov.br/> [Brazilian]
- American Thoracic Society. Preventive therapy of tuberculous infection. *Am Rev of Respir Dis* 1974; 110: 371–374.
- Snider D E. Tuberculin test. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 108–118.

RÉSUMÉ

CADRE : Au Brésil, le traitement de l'infection tuberculeuse latente (LTBI) est recommandé uniquement pour les sujets âgés de ≤ 15 ans au contact de patients tuberculeux (TB) pulmonaires à bacilloscopie positive dont le test cutané à la tuberculine (TST) est ≥ 10 mm et qui n'ont pas eu de vaccination bacille Calmette-Guérin (BCG) antérieure ou dont le test est ≥ 15 mm qu'il y ait eu ou non vaccination BCG antérieure.

OBJECTIF : Évaluer l'incidence de la TB à 2 ans et ses facteurs prédictifs chez les contacts qui ne répondaient pas aux critères brésiliens de traitement de la LTBI.

SCHEMA : Étude rétrospective de cohorte. Les sujets-contact d'un âge de 12 à 15 ans et ceux âgés de > 15 ans qui ne répondaient pas aux critères brésiliens du traitement de la LTBI ont été enrôlés dans l'étude.

RÉSULTATS : L'incidence de la TB a été de 3,2% (22/667) avec un taux estimé de TB de 1649/100 000. Le risque de TB est plus élevé parmi les 349 contacts dont le TST est ≥ 5 mm (5,4%) par comparaison avec les 318 contacts dont le TST est < 5 mm (0,9% ; RR 6,04 ; IC95% 1,7–20,6).

CONCLUSION : L'incidence élevée de la TB parmi les contacts ne répondant pas aux critères brésiliens de traitement de la LTBI suggère fortement que ces critères devraient être révisés. De plus, même chez les contacts vaccinés par le BCG, une induration du TST ≥ 5 mm est la seule variable prédictive du développement d'une maladie TB dans les 2 années à venir.

RESUMEN

MARCO DE REFERENCIA : El tratamiento de la infección tuberculosa latente (LTBI) de los contactos de casos de tuberculosis (TB) pulmonar bacilífera se recomienda en Brasil únicamente a los contactos hasta la edad de 15 años y que presentan una reacción tuberculínica (TST) de ≥ 10 mm, sin antecedente de vacunación antituberculosa (BCG) o aquellos con una reacción de ≥ 15 mm, independientemente del antecedente de vacunación.

OBJETIVOS : Evaluar la incidencia a 2 años y los factores de predicción de enfermedad tuberculosa en los contactos que no cumplen con los criterios de tratamiento de la LTBI aplicados en Brasil.

MÉTODOS : Fue este un estudio retrospectivo de cohortes de contactos entre los 12 y los 15 años de edad y de contactos > 15 años que no cumplían con los criterios del tratamiento de la LTBI vigentes en Brasil.

RESULTADOS : La incidencia de TB fue 3,2% (22/667), con una tasa de TB calculada de 1649 por 100000. El riesgo de TB fue mayor en los 349 contactos con una reacción tuberculínica ≥ 5 mm (5,4%), comparado con el riesgo de los 318 contactos con reacciones cutáneas < 5 mm (0,9% ; riesgo relativo 6,04 ; IC95% 1,7-20,6).

CONCLUSIÓN : La alta incidencia de TB en los contactos que no cumplen con los criterios brasileños de tratamiento de la LTBI indica claramente la necesidad de revisar dichos criterios. Además, en los contactos vacunados con el BCG, una induración tuberculínica de ≥ 5 mm fue la única variable que permitió predecir la aparición de enfermedad tuberculosa en los siguientes 2 años.

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](#)