UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
MS/FIOCRUZ/CENTRO DE PESQUISA LEÔNIDAS E MARIA DEANE
MESTRADO MULTIDISCIPLINAR EM SAÚDE, SOCIEDADE E ENDEMIAS NA AMAZÔNIA

RENDIMENTO DA PROVA TUBERCULÍNICA NA INVESTIGAÇÃO DA TUBERCULOSE LATENTE

JOSIANE DAS GRAÇAS CARVALHO

BELÉM
2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
MS/FIOCRUZ/CENTRO DE PESQUISA LEÔNIDAS E MARIA DEANE
MESTRADO MULTIDISCIPLINAR EM SAÚDE, SOCIEDADE E ENDEMIAS NA AMAZÔNIA

JOSIANE DAS GRAÇAS CARVALHO

RENDIMENTO DA PROVA TUBERCULÍNICA NA INVESTIGAÇÃO DA TUBERCULOSE LATENTE

Dissertação apresentada ao Mestrado Multidisciplinar em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia da UFPA/UFAM/MS/FIOCRUZ, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma

BELÉM
2012

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Biblioteca do HUJBB/UFPA

Carvalho, Josiane das Graças.
Rendimento da prova tuberculínica na investigação da Tuberculose latente / Josiane das Graças Carvalho; orientador Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma. _ 2012
111 f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará, Universidade Federal do Amazonas, MS/FIOCRUZ/Centro de Pesquisa Leônidas e Maria Deane, Mestrado Multidisciplinar em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia, Belém, 2012.

1. Tuberculose. 2. Tuberculose - Diagnóstico. I. Quaresma, Juarez Antônio Simões, *orient*. II. Título.

CDD 22. ed: 616.995

JOSIANE DAS GRAÇAS CARVALHO

RENDIMENTO DA PROVA TUBERCULÍNICA NA INVESTIGAÇÃO DA TUBERCULOSE LATENTE

Dissertação apresentada ao Mestrado Multidisciplinar em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia da UFPA/UFAM/MS/FIOCRUZ, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Aprovado em 21 de Março de 2012.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Juarez Antonio Simões Quaresma, Presidente
Universidade federal do Pará
Universidade do Estado do Pará

Profª. Drª. Antonia Margareth Moita Sá, Membro
Universidade do Estado do Pará

Profª. Drª. Mary Elizabeth de Santana, Membro
Universidade Federal do Pará
Universidade do Estado do Pará

Profª. Drª. Lúcia Helena Messias Sales, Membro
Universidade Federal do Pará

Ao meu Deus,
meu esposo e meu filho,
meus pais,
minhas irmãs e todos os familiares
pela inspiração, incentivo e compreensão
durante a realização deste estudo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu Deus autor da sabedoria e capaz de trazer à existência as coisas que não existem;
Ao meu esposo amado, sobretudo, pela compreensão e paciência durante minhas ausências;
Ao meu filhinho amado que ainda no ventre tem tornado minha vida muito mais feliz;
A minha família pelas orações e apoio incondicional;
Ao meu orientador pela confiança e compartilhamento de seus conhecimentos;
A minha amiga Margareth Sá pela amizade, apoio irrestrito e compartilhamento de seus conhecimentos;
Aos professores examinadores pela contribuição para o aperfeiçoamento do trabalho;
A UFPA/UFAM/MS/FIOCRUZ pela oportunidade,
A UEPA e ao CSE/Marco pela oportunidade;
A Profª. Drª. Ivonete Pereira pelo incentivo, apoio e compreensão durante esta caminhada;
Aos amigos do CSE/Marco pelo apoio e compreensão durante essa jornada;
Aos amigos do HUJBB, sobretudo do CTI, pelo apoio incondicional e compreensão durante minhas ausências para construir esse trabalho;
As bibliotecárias do HUJBB, Elisângela e Rosiane, pela colaboração.

O mestre disse a um dos seus alunos:

Tu queres saber em que consiste o conhecimento?

Consiste em ter consciência tanto de conhecer uma coisa

quanto de não a conhecer. Este é o conhecimento...

Confúcio

O conhecimento nos faz responsáveis.

Che Guevara

RESUMO

O Pará é o quarto entre os estados brasileiros com as maiores incidências de tuberculose, com uma média de 3000 casos novos anualmente. Em 2010 foram 47 casos/100000 hab. e Belém é a terceira capital com mais de 90 casos/100000 hab. Um dos grandes desafios para o controle dessa doença é a identificação dos portadores da Infecção Latente Tuberculosa (ILTB) para que sejam tratados, a fim de reduzir o reservatório de *M. tuberculosis*, prevenir adoecimentos futuros e quebrar a cadeia de transmissão. Esse estudo teve como objetivo avaliar o rendimento da Prova Tuberculínica (PT) na investigação da ILTB, estabelecer uma relação entre o rendimento da PT e variáveis como contato de Tb, faixa etária, doença imunossupressora, tamanho do domicílio, entre outras, e verificar os fatores relacionados a prováveis falhas no seu rendimento. Trata-se de um estudo transversal, descritivo com abordagem analítica, realizado no Centro de Saúde Escola da UEPA, Belém-Pa, referência para a realização da PT. A amostra foi constituída por 328 pessoas, os dados foram analisados através dos testes Quiquadrado, Exato de Fisher e Regressão Logística Múltipla, através dos programas Bio Stat 5.0 e SPSS 17.0, com um nível de significância de 0.05. Dos 328 participantes, 196 (59,76%) apresentaram PT+, destes, 159 (81,12%) foram identificados com ILTB, com p-valor de 0.001, fortalecendo a importância da PT na identificação da ILTB. A PT+ foi predominante na faixa etária dos 40 a 49 anos (78,05%), eutróficos (58,29%), contatos de TB (68,37%), não usuário de medicamento imunossupressor (93,37%). As variáveis Contato de TB, Radiografia de Tórax sem alteração, Faixa Etária e a Presença de ILTB apresentaram associação com o Rendimento da PT. De forma que, pessoas que tiveram contato com TB, não apresentaram alteração na radiografia de tórax, na faixa etária de 00 a 04 anos, apresentaram, respectivamente, 71%, 55%, 33% mais chance de ter PT+ indicando ILTB. Assim, conclui-se que a PT continua fundamental em qualquer estratégia de controle da TB por ter alto valor preditivo na identificação da ILTB e está disponível nos Serviços Públicos de Saúde no Brasil. Sua precisão aumenta com a redução das prováveis causas de falhas, porém devido sua fragilidade em relação aos imunossuprimidos, é necessário realizar novos estudos que fortaleçam seus pontos fortes e descobrir novos testes capazes de suprir essa necessidade e que tenham aplicabilidade nos Serviços Públicos de Saúde.

Palavras-chave: Tuberculose, Tuberculose Latente, Prova Tuberculínica, Tratamento da Tuberculose Latente, Diagnóstico da Tuberculose Latente.

ABSTRACTS

Pará is the fourth among states with the highest incidence, with an average of 3000 new cases annually. In 2010 were 47 cases/100000 in hab. and Belém is the third capital with more than 90 cases/100000 in habitants. To control this pandemic has been a great challenge, and the difficulties is the identification of carriers of LTBI to be treated, reducing the reservoir of *M. tuberculosis* in order to prevent future illnesses and break the transmission chain. This study aimed to evaluate the performance of the PT in the investigation of LTBI, the relationship between variables and to investigate factors related to potential gaps in the income. This is a cross-sectional, descriptive analytic approach, conducted at the Health Center of UEPA, Belém Pa, and reference to the performance of PT. The sample consisted of 328 people; the data were analyzed using chi-square tests, Fisher's exact test and multiple logistic regression, using the program Bio Stat 5.0 and SPSS 17.0, with a significance level of 0.05. Of the 328 participants, 196 (59.76%) had PT + 159 (81.12%) were identified with LTBI, with p-value of 0001, strengthening the importance of PT in the identification of LTBI. PT + was predominant among men (62.31%), aged 40-49 years (78.05%), normal (58.29%), TB contacts (68.37%), not immunosuppressive drug user (93.37%). Contact the variables TB, Chest X-ray unchanged, Age Group and Presence of LTBI were associated with the income of PT. So people who had contact with TB, showed no change in X-Ray, aged 00-04 years were respectively 71%, 55%, 33% much more likely to have PT + indicating LTBI. Although no association found between PT and immunosuppressive diseases in four of the diseases studied, the percentage was higher in PT +, diabetic, renal, CA and affected by other immunosuppressive diseases. Thus, we conclude that PT is still fundamental to any strategy for TB control because of its high predictive value in identifying LTBI and it's available in the Public Health Services in Brazil. Its accuracy increases with the reduction of the probable causes of failures, but because of its weakness compared to immunosuppressed, it is necessary to undertake further studies to strengthen their strengths and discover new tests that could be apply this need and have applicability in Public Health.

Keywords: Tuberculosis, Latent Tuberculosis, Tuberculin Test, Treatment of Latent Tuberculosis, Diagnosis of Latent Tuberculosis.

LISTA DE QUADROS

Quadro I: Critérios para classificação do resultado da baciloscopia de escarro.....28
Quadro II: Esquemas preconizados pelo MS.....31
Quadro III: Esquema básico para tratamento de TB no Brasil para Adultos e adolescentes.....31
Quadro IV: Esquema básico para tratamento de TB no Brasil para crianças.....32
Quadro V:Esquema terapêutico para meningoencefalite tuberculosa em adultos e adolescentes.32
Quadro VI: Esquemas especiais para substituição dos medicamentos de primeira linha.....33
Quadro VII: Doses dos medicamentos para composição dos esquemas especiais.....33
Quadro VIII: Esquema terapêutico para TB em Gestantes.....34
Quadro IX: Esquema terapêutico para TB em Nutrizes.....34

LISTA DE TABELAS

TABELA 01: Testes para verificar a validade do modelo.....56
TABELA 02: Freqüência e percentual do Rendimento da Prova Tuberculínica.....58
TABELA 03: Rendimento da Prova Tuberculínica em relação a identificação de ILTB.....59
TABELA 04: Rendimento da Prova Tuberculínica segundo gênero.....59
TABELA 05: Rendimento da Prova Tuberculínica segundo a faixa etária.....60
TABELA 06: Rendimento da Prova Tuberculínica segundo a escolaridade.....61
TABELA 07: Rendimento da Prova Tuberculínica segundo tamanho do domicílio.....61
TABELA 08: Rendimento da Prova Tuberculínica segundo a procedência do paciente.....62
TABELA 09: Rendimento da prova Tuberculínica segundo o estado nutricional a partir do IMC.....62
TABELA 10: Rendimento da Prova Tuberculínica segundo a condição de etilista.....63
TABELA 11: Rendimento da Prova Tuberculínica relacionado ao tempo de vacinação prévia com BCG.....63
TABELA 12: Rendimento da Prova Tuberculínica relacionado à presença de cicatriz de BCG..64
TABELA 13: Rendimento da Prova Tuberculínica relacionado à vacinação recente com vacina de vírus vivo.....64
TABELA 14: Rendimento da Prova Tuberculínica relacionado à presença de doenças imunossupressoras.....65
TABELA 15: Rendimento da Prova Tuberculínica relacionado ao adoecimento prévio de TB..66
TABELA 16: Rendimento da Prova Tuberculínica relacionado à condição de contato de tuberculose.....66
TABELA 17: Rendimento da Prova Tuberculínica relacionado ao uso de medicamento imunossupressor.....67
TABELA 18: Rendimento da Prova Tuberculínica relacionado à condição de profissional de saúde.....67

TABELA 19: Rendimento da Prova Tuberculínica relacionado à alteração no raio-x de tórax..68
TABELA 20: Rendimento da Prova Tuberculínica relacionado à realização de baciloscopia de escarro.....69
TABELA 21: Rendimento da Prova Tuberculínica relacionado à realização e alteração em outros exames.....69
TABELA 22: Rendimento da Prova Tuberculínica relacionado à indicação da PT.....70
TABELA 23 Rendimento da Prova Tuberculínica relacionado ao diagnóstico de ILTB.....71
TABELA 24: Rendimento da Prova Tuberculínica relacionado ao segmento em curto prazo (6 meses).....71
TABELA 25: Estatísticas Resultantes da Regressão Logística Múltipla Binária com quatro variáveis independentes.....72
TABELA 26: Probabilidade e um paciente ter PT+ indicando ILTB.....73

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01. Percentual do Rendimento da Prova Tuberculínica.....58

FIGURA 02. Rendimento da Prova Tuberculínica em relação a identificação da ILTB.....59

FIGURA 03. Percentual das doenças dos pacientes submetidos a Prova Tuberculínica.....65

FIGURA 04. Rendimento da Prova Tuberculínica relacionado à condição de profissional de saúde.....68

FIGURA 05. Rendimento da Prova Tuberculínica relacionado à realização e alteração em outros exames.....70

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

PT	Prova Tuberculínica
TT	Teste Tuberculínico
ILTB	Infecção Latente Tuberculosa
TBL	Tuberculose Latente
TB	Tuberculose
MS	Ministério da Saúde
Mtb	*Mycobacterium tuberculosis*
QP	Quimioprofilaxia
PPD	Derivado Protéico Purificado
BK	Bacilo de Koch
OMS	Organização Mundial da Saúde
WHO	World Health Organization
HIV	Virus da Imunodeficiência Humana
HIV +	HIV Positivo
FUNASA	Fundação Nacional da Saúde
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
BAAR	Bacilo – álcool – ácido – resistente
BAAR +	BAAR Positivo
SESPA	Secretaria do Estado de Saúde Pública
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
RI	Resposta Imunológica

INF – γ	Interferon Gama
TNF – α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
IL – 4	Interleucina 4
IL – 10	Interleucina 10
RX	Raio X
BCG	Bacilo Calmette Guérin
EB	Esquema Básico
E	Etambutol
H	Isoniazida
Z	Pirazinamida
R	Rifampicina
SSI	Statens Serum Institut
OPAS	Organização Pan – Americana de Saúde
CSE	Centro de Saúde Escola
DM	Diabetes Mellitus
CA	Câncer
TC	Tomografia Computadorizada
AR	Artrite Reumatóide
CTI	Centro de Terapia Intensiva
X^2	Quiquadrado
ESAT-6	Early Secreted Antigenic Target 6-kDa
CEP 10	Culture Filtrate Protein 10-kDa
IGRAS	Interferon-gamma release assay

SUMÁRIO

I- Introdução----------18

11- Tema----------18

1.2- Justificativa----------20

1.3-Objetivos----------22

II- Revisão da Literatura----------23

2.1- Aspectos Epidemiológicos da Tuberculose----------23

2.1.1- Situação Mundial da Tuberculose----------23

2.1.2- Situação da Tuberculose no Brasil----------23

2.1.3- Situação da Tuberculose no Estado do Pará e no Município de Belém----------24

2.2- Aspectos Clínicos da Tuberculose----------25

2.2.1- Etiologia e Relação Parasito – hospedeiro----------25

2.2.2- Tuberculose Ativa----------27

2.2.3- Infecção Latente Tuberculosa----------35

2.2.4- Prova Tuberculínica----------38

III- Metodologia----------51

3.1- Tipo de Estudo----------51

3.2- Local do Estudo----------51

3.3- Fonte de Informação----------51

3.3.1- Tamanho da Amostra----------52

3.3.2- Critérios de Inclusão----------53

3.3.3- Critérios de Exclusão----------53

3.4- Variáveis----------53

3.4.1- Preditoras----------53

3.4.2- Desfecho----------53

3.5 - Procedimentos de Coleta de Dados----------54

3.6 - Análise dos Dados----------54

3.7- Riscos e Benefícios----------57

3.8- Questões Éticas e Legais----------57

IV- Resultados----------58

V- Discussão----------74

VI- Conclusões----------88

Referências----------90

Apêndices----------103

Anexos----------110

I INTRODUÇÃO

1.1 TEMA

O estudo abordou a Prova Tuberculínica (PT), fazendo uma avaliação epidemiológica do seu rendimento na investigação da Infecção Latente Tuberculosa (ILTB). O rendimento da PT, neste estudo, refere-se à positividade da PT indicando ILTB.

A tuberculose é uma das doenças infecciosas com quadro de permanência (LUNA, 2002) e por isso continua sendo um sério problema de saúde pública. Todos os anos 60 milhões de pessoas são infectadas com o bacilo da tuberculose. Embora atualmente esta doença seja tratável, ainda mata anualmente 2.5 milhões de pessoas e, sem um controle muito mais eficaz, cerca de 1.5 bilhões de pessoas serão infectadas e 3.5 milhões morrerão de tuberculose até 2020 (CAMPOS, 2009).

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) desde a década de 80 tem sido um dos principais fatores que contribuíram para a expansão da tuberculose, inclusive nos países economicamente desenvolvidos, em virtude de proporcionar um desequilíbrio entre o organismo humano e o bacilo de Koch (MUNIZ et al, 2006). Estudos também têm demonstrado que pessoas portadoras do HIV têm maior risco de reativação da infecção tuberculosa latente, em virtude da deficiência do sistema imunológico (REID et al, 2006).

Outro fator que tem favorecido o aumento dos casos de TB é o envelhecimento da população, havendo projeções que afirmam que de 1975 até 2025 a população de idosos atingirá um crescimento de cerca de 224% contra 102% da população em geral e dois terços dessa população estará justamente nos países em desenvolvimento (FUNDAÇÃO SEAD, 2001), onde a TB constitui maior ameaça à Saúde Pública, situação que também ocorre no Brasil (IBGE, 2008). E, o idoso devido suas características peculiares inclusive relacionadas ao declínio natural da imunidade, está mais suscetível a reinfecção tanto endógena quanto exógena (VENDRAMINE et al, 2003).

Há que se considerar também o empobrecimento, a urbanização e a favelização como favorecedores do recrudescimento da TB nas grandes metrópoles (KRITSKI et al, 2007) e que as condições sociais e econômicas de um país e o estado nutricional de sua população influenciam a

evolução da infecção para doença, como pode ser observado nos países em desenvolvimento onde grande parte da população vive em condições de vida precárias e os estudos mostram uma redução menos expressiva do número de casos de TB (DAVIES, 1999). Pode-se relacionar as piores condições de vida dos países em desenvolvimento à rapidez com que vem acontecendo a transição demográfica, desvinculada de uma política social favorável e, consequentemente sem avanços na qualidade de vida da população idosa (CARVALHO; GARCIA, 2003), o que favorece ainda mais a ocorrência de doenças oportunistas como a tuberculose.

Alcançar o controle dessa infecção tem sido um dos grandes desafios do Ministério da Saúde e organizações parceiras. Existe no Brasil cerca de 60 milhões de pessoas infectadas com o *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico da tuberculose e, de todas as pessoas infectadas, 5% adoecerão nos dois primeiros anos de infecção e outros 5% ao longo de suas vidas quando o agente encontrar condições que favoreçam sua multiplicação mesmo na ausência de comprometimento imunológico importante (CAMPOS, 2009).

A condição de infecção pelo *M. tuberculosis* sem sinais clínicos da doença consiste na tuberculose latente, para a qual existe conduta a ser adotada a fim de evitar a evolução para doença, a quimioprofilaxia para Tb, hoje denominada tratamento da ILTB, utilizando Isoniazida 10mg/kg/dia durante 06 meses, e assim, evitar a progressão da infecção tuberculosa para a tuberculose doença.

A prova tuberculínica usada no Brasil é o PPD RT 23(Derivado Protéico Purificado), indicado como método auxiliar no diagnóstico da tuberculose; quando reator, isoladamente, indica apenas contato com o bacilo da tuberculose e não é suficiente para o diagnóstico da tuberculose doença (PINEDA et al, 2010). A PT ou teste de Mantoux, como também é conhecido, envolve injeção intradérmica de tuberculina e a medição do tamanho da enduração transversa após três dias.

O derivado de proteína purificada (PPD), que é um precipitado obtido de culturas filtradas e esterilizadas, é administrado por via intradérmica e a leitura do exame é feita entre 48 e 72 horas conforme orientação pelo Ministério da Saúde, no máximo com 96 horas (BRASIL, 2011a). Um paciente que foi exposto à bactéria deve apresentar uma resposta imunológica na pele caracterizada por uma pápula. Os resultados são classificados conforme o diâmetro da pápula como: não reator quando o diâmetro for entre 00 e 04 mm e, como reator para as respostas maiores ou iguais a 05 mm (CONDE et al, 2009).

1.2 JUSTIFICATIVA

A tuberculose é uma doença infecto-contagiosa, causada por uma bactéria, o *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como Bacilo de Koch (BK). É transmitida pelas vias aéreas através da tosse, espirro ou fala a menos de um metro de distância entre o doente e a pessoa suscetível. A infecção primária ocorre nos pulmões, mas o bacilo pode alojar-se e desenvolver a doença em qualquer órgão ou tecido no organismo humano (VERONESI, 2005).

A tuberculose continua sendo considerada um sério problema de Saúde Pública, pois apesar dos esforços para o controle, que atingiram resultados importantes nos últimos anos, a incidência ainda é alta, com variação de 30 casos/100.000 nas regiões sul e centro-oeste, para 50 casos/100.000, nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste (CONDE et al, 2009).

A tuberculose pode ser ativa, quando a pessoa está apresentando sintomas, ou latente, quando apesar de infectada pelo *M. tuberculosis* a pessoa for assintomática, neste caso é denominada Infecção Latente Tuberculosa (ILTB). Segundo Conde et al. (2009), ILTB é o período entre a penetração do bacilo no organismo e o aparecimento da tuberculose doença, oferecendo oportunidade para a adoção de medidas medicamentosas com o objetivo de prevenir a evolução da ILTB para TB ativa.

Estima-se que mais de um terço da população mundial esteja infectada com o M*ycobacterium tuberculosis* (Mtb). Esse grande reservatório de indivíduos infectados tem sido uma grande barreira na tentativa do controle global da TB, pois essas formas latentes de infecção podem, em determinadas situações, evoluir para doença ativa (WHO, 2006).

Na ILTB o hospedeiro controla, mas não elimina a infecção. O *Mycobacterium tuberculosis* fica dormente, em replicação intermitentemente e com metabolismo alterado, constituindo um reservatório de TB por tempo indeterminado. Ao longo da vida, situações que alterem a imunidade celular do indivíduo infectado podem levar à reativação endógena desses reservatórios e à evolução para TB doença. O diagnóstico acurado da infecção latente, ou seja, a prevalência de infecção específica pelo *Mycobacterium tuberculosis* é um importante componente para qualquer programa de controle da TB e depende amplamente da Prova Tuberculínica (PT) (BOMBARDA et al, 2008). Segundo Conde et al. (2009), o diagnóstico da

ILTB é feito pela positividade da PT associada à exclusão de TB doença, a qual verifica se o organismo já teve contato prévio com a bactéria causadora da tuberculose; porém, a vivência no programa tem permitido observar que grande parcela dos profissionais que atuam no controle da tuberculose desconhece ou não valoriza esse instrumento, contribuindo para a manutenção dos bolsões de infectados que mantém em tempo oportuno a cadeia de transmissibilidade bem viva.

O interesse em realizar esse estudo surgiu durante a assistência de enfermagem aos usuários do Programa de Controle da TB no CSE Marco, por entender que o controle da ILTB é uma ferramenta de prevenção imprescindível ao controle da TB Ativa; além do mais, o Centro de Saúde Escola do Marco recebe ampla e variada clientela referenciada para realização da PT seja como auxílio no diagnóstico da tuberculose ativa ou para a investigação da infecção pelo *M. tuberculosis*, constituindo-se em um excelente local para estudo da problemática.

O estudo tem relevância assegurada para a Saúde Pública, como contribuição aos esforços para o controle da TB, pois o diagnóstico e tratamento da ILTB são essenciais para o controle e eliminação da tuberculose, em virtude de reduzir o risco de a infecção evoluir para doença dando segmento à cadeia de transmissão, haja vista que, os resultados trouxeram informações valiosas para o fortalecimento e otimização do uso da PT na identificação da ILTB como estratégia de combate à tuberculose, pois o estudo chamou a atenção para a importância do método diagnóstico como meio de prevenção, que ao favorecer a identificação dos infectados para que sejam adequadamente tratados, favorece a diminuição do banco de infectados. Também contribuiu com a ampliação do conhecimento sobre a epidemiologia da TB, oferecendo subsídios para políticas públicas que fortaleçam a PT como um teste que além de ser de fácil implementação e ter baixo custo, é um dos maiores aliados na luta pelo controle e eliminação da TB; pois ainda que haja outros métodos, não estão disponíveis nos serviços públicos de saúde do Brasil por exigirem estrutura laboratorial para sua realização o que, consequentemente, os torna bem mais caros. Vale ressaltar ainda, que no Estado do Pará não existem estudos publicados relacionando o rendimento da PT aos diversos fatores que são capazes de influenciá-lo.

A partir da situação exposta, questionou-se:

Qual o rendimento da Prova Tuberculínica na investigação da Infecção Tuberculosa Latente na região metropolitana de Belém?

Quais os fatores relacionados às prováveis falhas no rendimento da Prova Tuberculínica?

Então, propõe-se como hipótese:

H_1: A PT tem valor preditivo positivo na investigação da ILTB e seu rendimento é influenciado por características da população, tais como: idade, vacinação com BCG, imunossupressão, contato de TB, entre outras.

H_0: A PT tem valor preditivo positivo na investigação da ILTB e seu rendimento não é influenciado por características da população, tais como: idade, vacinação com BCG, imunossupressão, contato de TB, entre outras.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Geral

Analisar o rendimento da Prova Tuberculínica (PT) na investigação da Infecção Tuberculosa Latente (ILTB) em uma unidade de saúde em Belém-Pa.

1.3.2 Específicos

1) Verificar os fatores relacionados a prováveis falhas no rendimento da PT na clientela submetida ao exame.
2) Analisar as relações entre as variáveis preditoras estudadas e o rendimento da PT.
3) Apontar a conclusão diagnóstica dos casos estudados dentro do período estipulado para a coleta de dados do estudo, que foi de sete meses.

II REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA TUBERCULOSE

2.1.1 Situação mundial da tuberculose

Em 1993, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a situação da tuberculose como uma emergência mundial devido ao recrudescimento da doença nos países desenvolvidos, onde se previa que estivesse controlada, e à expansão nos continentes asiáticos e americanos (WHO, 1998), sendo ainda hoje a maior causa de morte por doença infecciosa em adultos. Segundo estimativas da OMS, 22 países são responsáveis por 80% dos casos de TB no mundo; onde Índia, China, Indonésia, Nigéria e África do Sul ocupam as cinco primeiras posições; o Brasil é o 19° país do mundo em número de casos de TB e o 108° quando se avalia a incidência ao invés da carga da doença; um terço da população mundial encontra-se infectada pelo Bacilo de Koch; aproximadamente 9,2 milhões de pessoas adoecem de tuberculose por ano no mundo, desses, 700 mil são co-infectados pelo HIV; ocorrem cerca de 1,7 milhões de óbitos por tuberculose por ano, dos quais 200 mil são soropositivos para HIV, por isso a tuberculose permanece como a doença infecciosa que mais mata jovens e adultos (OMS, 2008).

Apesar de não existirem dados concretos sobre o número de infectados pelo *M. tuberculosis*, estima-se que a Infecção Tuberculosa Latente (ILTB) afeta até um terço da população mundial, cerca de dois bilhões de pessoas (FLYNN, 2001). Dados reafirmados pela OMS que ainda acrescenta que destes, oito milhões desenvolverão a doença e dois milhões morrerão a cada ano (WHO, 2007).

2.1.2 Situação da tuberculose no Brasil

O Brasil é o 19° país do mundo em número de casos de TB e o 108° em incidência. Em 2009 foram notificados 72 mil casos novos e destes, 49 mil foram BAAR positivos. Além disso,

espera-se que 14% dos casos de TB (todas as formas) sejam HIV positivos. Quanto à mortalidade, ocorreram cerca de 4,7 mil óbitos por ano atribuídos à TB, que consiste na primeira causa de morte entre os portadores do HIV (BRASIL, 2009).

Conforme o relatório anual da OMS (2009) a taxa de incidência de TB (todas as formas e BAAR positivo) ao longo dos anos, tem sofrido uma redução, passando de 56 casos por 100.000 habitantes em 1995 para 38 em 2007 em todas as formas. Para os casos com BAAR positivos esse indicador cai de 28 casos por 100.000 habitantes em 1995 para 20 em 2007. Esse resultado revela uma queda de 32,1% para todas as formas e 28,6% para BAAR positivos neste período.

Na distribuição de casos novos por unidade federada, observa-se que os estados do Rio de Janeiro, Amazonas, Pernambuco, Pará, Rio Grande do Sul, Bahia, Ceará, Acre, Alagoas e Maranhão possuem taxas de incidência superiores a 38,2 casos por 100.000 habitantes. Os estados do Rio de Janeiro e Amazonas têm as maiores incidências com 71,7 e 66,9, respectivamente. Por outro lado, Goiás (8,6), Distrito Federal (12,0) e Tocantins (15,5) são estados, historicamente, com menores valores de incidência no país. A região Sudeste, principalmente os estados do Rio de Janeiro e São Paulo, possui a maior carga da doença no país, enquanto que a região Norte possui a maior incidência quando comparado às demais regiões do país (WHO, 2009). Estima-se que 50 milhões de brasileiros estejam infectados pelo bacilo da tuberculose (DATASUS, 2009). Os últimos dados divulgados pelo MS em 2011 mostraram que mesmo lentamente, os números de casos de TB continuam diminuindo no país, pois em 2010 foram notificados 71 mil casos novos, caracterizando uma incidência de 37,9 casos por 100.000 hab., sendo que os estados do RJ e AM permanecem no topo com incidências superiores a 70 casos por 100.000 hab; ocorreram 4,8 mil mortes por ano, representando uma taxa de mortalidade de 2,5 mortes por 100.000 hab, constituindo-se na terceira causa de mortes por doenças infecciosas e na primeira causa de mortes em pacientes com HIV (BRASIL, 2011).

2.1.3 Situação da tuberculose no Estado do Pará e no município de Belém

O Estado do Pará registra, em média, 3.000 novos casos de tuberculose por ano e a capital e a região metropolitana são responsáveis pela maioria dos casos. Segundo dados preliminares do MS divulgados em 2011, a incidência no Pará, em 2010, foi superior a brasileira com cerca de 47 casos por 100.000 hab, ocupando o quarto lugar entre os estados com maior incidência e Belém

está em terceiro lugar entre as capitais com mais de 90 casos por 100.000 hab. Assim, o Pará continua entre os estados prioritários, sendo que a maioria dos casos encontra-se nos municípios de Abaetetuba, Ananindeua, Belém, Castanhal, Bragança, Marituba e Santarém, que estão inseridos na lista de 181 municípios priorizados para o controle da tuberculose pelo Ministério da Saúde por serem os responsáveis por cerca de 70% dos casos de TB no Brasil (BRASIL, 2011).

Os dados sobre mortalidade causada por tuberculose mais recentes informados pelo SIM/MS são relativos ao ano de 2007, onde ocorreram 169 óbitos por tuberculose no Estado do Pará, correspondendo a uma taxa de mortalidade específica de 2,3 óbitos por 100.000 habitantes; sendo que na região metropolitana de Belém foram 86 óbitos representando uma taxa de mortalidade específica de 4,0 óbitos por 100.000 habitantes (DATASUS, 2010).

2.2 ASPECTOS CLÍNICOS DA TUBERCULOSE

2.2.1 Etiologia e relação parasito - hospedeiro

O *M. tuberculo*sis foi descoberto em 1882 por Robert Koch e inicialmente foi denominado Bacilo de Koch. Faz parte de um agrupamento de cinco micobactérias denominado "Complexo *Mycobacterium tuberculosis*", assim constituído: *M. tuberculosis, M. africanum, M. bovis, M. microti e M. avium*. É um bacilo propriamente do homem e, é responsável por cerca de 98% dos casos de TB no homem (RIBEIRO et al, 2002; FITZGERALD; HAAS, 2005).

Este agente pertence à ordem das *Actimicetales*, família das *Mycobacteriaceae* e gênero *Mycobacterium*. Apresenta-se sob a forma de bastonetes delgados, retos ou levemente encurvados, com as extremidades arredondadas, seu comprimento varia de 1 a 4 μm por 0,3 a 0,6 μm de espessura. É aeróbio e se difere das demais bactérias por apresentar uma parede celular composta por cerca de 60% de lipídeos (TRABULSI, 2005). Devido a essa característica da parede celular, é álcool-ácido-resistente pelo método de descoloração de Zihel- Neelsen. É um germe considerado de crescimento lento e que não se desenvolve nos meios geralmente empregados para outras bactérias; seu crescimento em colônia se dá entre 20 a 45 dias e, possui característica de germe intracelular facultativo, pois consegue proliferar no interior de macrófagos (ROSEMBERG; TARANTINO, 2002; CAMPOS, 2004).

A infecção pelo *M. tuberculosis* adquirida através da via respiratória, inicialmente localiza-se nos alvéolos pulmonares e, depois de englobados por macrófagos, são transportados para os linfonodos hílares e mediastinais. Após multiplicação intracelular, desencadeia-se o processo de imunidade celular, resultando em reações inflamatórias, com o surgimento da lesão primária e envolvimento dos linfáticos e linfonodos, formando granuloma de aspecto característico (complexo de Gohn) (BRASIL, 2002).

Segundo Siqueira-Batista et al. (2006) compreender os mecanismos da resposta imunológica (RI) ao *M. tuberculosis* é extremamente útil, não apenas para o desenvolvimento de uma visão panorâmica dos processos patogênicos inerentes à tuberculose, mas também para o entendimento de outros aspectos da doença, cuja relevância se observa diuturnamente na prática clínica.

O *M. tuberculosis* é uma bactéria intracelular, aeróbica estrita, de crescimento lento e de virulência variável. Ao infectar o homem, desenvolve-se uma complexa resposta imune (RI) predominantemente celular. Esta possui nítida preeminência na interação homem e *M. tuberculosis* (mensurável, por exemplo, na resposta de hipersensibilidade tardia por ocasião da realização da prova tuberculínica), a qual dependerá da participação de diferentes células, podendo-se mencionar macrófagos e monócitos, células que fagocitam o microrganismo, atuando desde os momentos iniciais da RI, tendo papel crucial no desenlace da infecção; e, linfócitos T, especialmente os Th1, os quais liberam interferon gama (IFN-γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interleucina 2 (IL-2) e outras linfocinas. De fato, citocinas como INF-γ e TNF-α têm papel central na capacidade do organismo humano de controlar o processo infeccioso. Ademais, tem sido demonstrado que os indivíduos que se infectam e não adoecem têm maior consistência da resposta Th1, observando-se, inclusive, inibição da resposta Th2, que está relacionada à linfocinas consideradas antiinflamatórias, especialmente IL-4 e IL-10, participando, principalmente, da indução da resposta imune humoral (DEMISSIE et al, 2004). Essa infecção pode ter três desfechos: controle na porta de entrada devido à imunidade inata, doença ativa ou infecção tuberculosa latente (ILTB) (LAPA E SILVA; BOECHAT, 2004).

2.2.2 Tuberculose ativa

A tuberculose ativa é uma doença infecciosa, de evolução crônica ou subaguda, na qual a sintomatologia tende a ser indolente e progressiva, podendo apresentar períodos de remissão e relativo bem- estar o que contribui com a demora em procurar assistência médica, que chega há até três meses (VERONESI, 2005).

A doença tuberculose acomete principalmente os pulmões, mas pode afetar qualquer órgão; quando pulmonar, caracteriza-se pela ocorrência de tosse inicialmente seca que evolui com expectoração mucóide ou purulenta, acompanhada ou não de hemoptise, febre geralmente baixa e vespertina, sudorese noturna, hiporexia, dispnéia, dor torácica, rouquidão, perda ponderal e comprometimento do estado geral. Quando apresenta formas extrapulmonares excluem-se deste quadro clínico os sintomas respiratórios (BRASIL, 2005).

2.2.2.1 Diagnóstico

O diagnóstico da TB é clínico, epidemiológico e laboratorial. Nem sempre a pessoa sintomática sabe informar sobre contato com doente bacilífero de TB, porém como o Brasil é um país onde a tuberculose permanece como endêmica, a possibilidade do contato é sempre alta. Em relação ao quadro clínico, não raramente, a tuberculose pode apresentar-se sob diferentes apresentações clínicas, e que podem estar relacionadas com o órgão acometido. Dessa forma, outros sinais e sintomas, além da tosse, podem ocorrer e devem ser valorizados na investigação diagnóstica individualizada (BRASIL, 2011a).

O diagnóstico laboratorial da TB, entre outros exames, dá-se principalmente através da bacterioscopia do escarro, cultura para BAAR e, radiografia de tórax. A pesquisa bacteriológica é um método de importância fundamental em adultos, tanto para o diagnóstico como para o controle de tratamento, e será usado na ordem de prioridade em relação à cultura, radiografia de tórax e outros exames (BRASIL, 2010).

2.2.2.1.1 Exame bacteriológico

✓ Pesquisa de BAAR no escarro ou baciloscopia de escarro: deverá ser indicada para todos os sintomáticos respiratórios (indivíduo com tosse e expectoração por três semanas a mais), pacientes que apresentem alterações pulmonares na radiografia de tórax e os contatos de tuberculose pulmonar bacilífero que estiverem sintomáticos. Recomenda-se, para o diagnóstico, a coleta de duas amostras de escarro: a primeira amostra é coletada quando o sintomático respiratório procura o atendimento na unidade de saúde, para aproveitar a presença dele e garantir a realização deste exame (não é necessário estar em jejum); a segunda amostra é coletada na manhã do dia seguinte, assim que o paciente despertar. Também é utilizada para acompanhar, mensalmente, a evolução bacteriológica do paciente pulmonar bacilífero em tratamento, por isso é indispensável que seja realizada mensalmente. O resultado da baciloscopia do escarro é emitido em cruzes, conforme a quantidade de bacilos encontrados por campo a cada 100 campos microscópicos analisados, como mostra o quadro abaixo:

Quadro I - Critérios para classificação do resultado da baciloscopia de escarro

BAAR POR CAMPO MICROSCÓPICO	RESULTADO
Nenhum BAAR em 100 campos observado	Negativo
De 01 a 09 BAAR por campo, em 100 campos observados	Informa-se a quantidade de BAAR observados
De 10 a 99 BAAR por campo, em 100 campos observados	+
De 01 a 10 BAAR por campo, nos primeiros 50 campos observados	++
Mais de 10 BAAR por campo nos primeiros 20 campos observados	+++

Fonte: Protocolo de Enfermagem para o controle da TB do MS do Brasil, 2011b

✓ Cultura: é um método de elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da TB. Nos casos pulmonares com baciloscopia negativa, a cultura do escarro pode aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da doença. É indicada para suspeitos de tuberculose pulmonar com baciloscopia repetidamente negativa, diagnóstico de formas extrapulmonares, como meníngea, renal, pleural, óssea e ganglionar, para o diagnóstico de todas as formas de tuberculose em pacientes HIV positivo, para os casos de tuberculose com suspeita de falência de tratamento e

em casos de retratamento para verificação da farmacorresistência nos testes de sensibilidade (BRASIL, 2005; BRASIL, 2011a).

É importante ressaltar que caso o sintomático respiratório (pessoa com tosse há mais de 2 semanas) tenha dificuldade para expectorar as secreções da árvore brônquica para a coleta de material para esses dois exames, pode-se lançar mão da técnica do escarro induzido utilizando-se um nebulizador ultrassônico e 5 ml de solução salina hipertônica (NaCl a 3 ou 5%) (BRASIL, 2011a).

2.2.2.1.2 Exame radiológico de tórax

A radiografia de tórax é um método diagnóstico de grande importância na investigação da tuberculose. Diferentes achados radiológicos apontam para suspeita de doença em atividade ou doença no passado, além do tipo e extensão do comprometimento pulmonar. Deve ser solicitada para todo paciente com suspeita clínica de TB pulmonar. No entanto, até 15% dos casos de TB pulmonar não apresentam alterações radiológicas, principalmente pacientes imunodeprimidos. É auxiliar no diagnóstico, permite medir a extensão das lesões e avaliação da evolução clínica do paciente ou de doenças concomitantes, como na co-infecção TB-HIV (BRASIL, 2005; BRASIL, 2011).

2.2.2.1.3 Prova tuberculínica (PPD)

É auxiliar no diagnóstico de pessoas não vacinadas com BCG ou vacinadas há mais de dois anos. Indica apenas a presença da infecção e não é suficiente para diagnosticar a doença (BRASIL, 2005; BRASIL, 2011a). Será melhor detalhada posteriormente.

2.2.2.1.4 Exame anatomopatológico - (histológico e citológico)

Indicado nas formas extrapulmonares, através da realização de biópsia (BRASIL, 2005; BRASIL, 2011a).

2.2.2.1.5 Exames bioquímicos

Mais utilizados nas formas extrapulmonares, em derrame pleural, derrame pericárdico e LCR em meningoencefalite tuberculosa (BRASIL, 2005; BRASIL, 2011a).

2.2.2.1.6 Outros

Os exames sorológicos e de biologia molecular são úteis, mas seu alto custo e complexidade os inviabilizam como exames de rotina (BRASIL, 2005; BRASIL, 2011a).

2.2.2.2 Tratamento

O tratamento da TB adotado no Brasil sofreu modificações a partir de 2009 com a consolidação das III Diretrizes Brasileiras para a Tuberculose, introduzindo um quarto fármaco, o Etambutol (E), na fase de ataque, constituindo o Esquema Básico (EB) assim composto: Etambutol (E), 275 mg/comprimido; Rifampicina (R), 150 mg/comprimido; Isoniazida (H), 75 mg/comprimido; e, a Pirazinamida (Z), 400 mg/comprimido, nos dois primeiros meses de tratamento, adotando-se a associação dos fármacos em forma de comprimidos, com doses fixas combinadas, na dose de um a quatro comprimidos de acordo com o peso do doente e, na fase de manutenção permanecem a Rifampicina (150 ou 300mg) e Isoniazida (100 ou 200mg) por mais quatro meses de tratamento também associadas e na dose preconizada para o peso do doente. A concentração dos fármacos foi reduzida com o objetivo de diminuir a ocorrência de reações adversas e aumentar a tolerância ao esquema e, consequentemente a adesão terapêutica (CONDE et al, 2009; BRASIL, 2011a).

Quadro II - Esquemas preconizados pelo MS

Situação	Esquema indicado	Local de realização
Caso Novo	Esquema Básico	Atenção Básica
Com Tratamento Anterior: Recidiva após cura (RC) Retorno após abandono (RA)	Esquema Básico até o resultado da cultura e TS	Atenção Básica Referência Terciária dependendo do resultado da cultura e TS
Tratamentos Especiais: hepatopatias, efeitos colaterais maiores, HIV⁄aids, uso de imunossupressores.	Esquemas Especiais	Referência Secundária
TB Meningoencefálica	Esquema para TB Meningoencefálica	Inicialmente em hospital
Falência por mono, poli ou multirresistência ao tratamento anti-TB	Esquemas Especiais para Mono, Poli ou Multirresistência	Referência Terciária

Fonte: Manual de controle da TB do MS do Brasil, 2011

O quadro acima demonstra como está organizado o tratamento da TB conforme a complexidade e os locais apropriados para realizá-lo de forma descentralizada. E, a seguir, os esquemas terapêuticos preconizados pelo MS (BRASIL, 2011a):

Quadro III - Esquema básico para tratamento de TB no Brasil para Adultos e adolescentes

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/doses	Meses
2 RHZE Fase Intensiva	RHZE 150/75/400/275 Comprimido em dose fixa combinada	20 a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 a 50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	
4 RH Fase de Manutenção	RH Comprimido ou cápsula 300/200 ou 150/100	20 a 35 kg	1 comp ou cap de 300/200mg	4
		36 a 50 kg	1 comp ou cap de 300/200mg + 1 comp ou cap de 150/100mg	
		> 50 kg	2 comp ou cap de 300/200mg	

Fonte: Manual de controle da TB do MS do Brasil, 2011

Este esquema, o EB, está indicado para todos os casos novos de todas as formas de TB pulmonar e extrapulmonar (exceto meningoencefalite), em maiores de 10 anos de idade, bem

como para todos os casos de recidiva e retorno após abandono, até que se tenha o resultado da cultura com TS. A dose pode ser plena ou ajustada conforme o peso do doente.

Quadro IV - Esquema para tratamento de TB no Brasil para crianças

Fases do Tratamento	**Fármacos**	**Peso do Doente**			
		Até 20 kg	**> 20 a 35 kg**	**> 35 a 45 kg**	**> 45 kg**
		mg/kg/dia(calcular dose)	**Dose Total**	**Dose Total**	**Dose Total**
2 RHZ Fase de Ataque	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
4 RH Fase de Manutenção	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

Fonte: Manual de controle da TB do MS do Brasil, 2011

O esquema acima é indicado para crianças menores de 10 anos de idade, não inclui o Etambutol em virtude da dificuldade de identificação da ocorrência de neurite ótica associada a este fármaco, pois a criança provavelmente não perceberia ou não saberia relatar os sintomas.

Além deste esquema, existem os especiais para os casos de Meningoencefalite Tuberculosa, Hepatopatias e outras Reações Adversas Graves, Tuberculose Resistentes e Multirresistentes (CONDE et al, 2009; BRASIL, 2010).

Quadro V - Esquema terapêutico para meningoencefalite tuberculosa em adultos e adolescentes

Regime	**Fármacos**	**Faixa de Peso**	**Unidade/Dose**	**Meses**
2 RHZE Fase Intensiva	RHZE 150/75/400/275 Comp em dose fixa combinada	20 a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 a 50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	
7 RH Fase de Manutenção	RH 300/200 ou 150/100 em comp ou cap	20 a 35 kg	1 comp ou cap de 300/200mg	7
		36 a 50 kg	1 comp ou cap de 300/200mg + 1 comp ou cap de 150/100mg	
		> 50 kg	2 comp ou cap de 300/200mg	

Fonte: Manual de controle da TB do MS do Brasil, 2011

Para esta situação é utilizado o EB com o prolongamento da fase de manutenção para sete meses, podendo ser recomendado o uso de corticóides associados. Geralmente devido a gravidade dos casos, o tratamento inicialmente é hospitalar continuando posteriormente de forma ambulatorial. Quando o doente for menor de 10 anos, utiliza-se o esquema preconizado para a idade sem o E, também com o prolongamento da fase de manutenção para sete meses (2RHZ/7RH).

O tratamento anti - TB pode causar efeitos adversos menores, não havendo necessidade de substituição do esquema mas o ajuste de horários e/ou associação de medicamentos coadjuvantes que ajudarão na tolerância dos fármacos; ou efeitos adversos maiores com risco de morte sendo imprescindível a substituição do medicamento causador, como nas hepatopatias, plaquetopenias, entre outros.

Quadro VI - Esquemas especiais para substituição dos medicamentos de primeira linha

Intolerância Medicamentosa	**Esquema**
Rifampicina	2 HZES / 10 HE
Isoniazida	2 RZES/ 4 RE
Pirazinamida	2 RHE / 7 RH
Etambutol	2 RHZ / 4 RH

Fonte: Manual de controle da TB do MS do Brasil, 2011

O quadro acima estabelece o esquema indicado para o tratamento conforme o fármaco que precisa ser substituído. A seguir especifica-se a dose adequada para cada medicamento.

Quadro VII - Doses dos medicamentos para composição dos esquemas especiais

Fármaco	**Dose por Faixa de Peso**		
	20 a 35 kg	**36 a 50 kg**	**> 50 kg**
Rifampicina 300 mg	1 cápsula	1 a 2 cápsulas	2 cápsulas
Isoniazida 100 mg	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Rifampicina + Isoniazida 150/100 ou 300/200 mg	1 comp ou cap de 300/200 mg	1 comp ou cap de 300/200 mg + 1 comp ou cap de 150/100 mg	2 comp ou cap de 300/200 mg
Pirazinamida 500 mg	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Etambutol 400 mg	1 a 2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Estreptomicina 1000 mg	Meia ampola	Meia a 1 ampola	1 ampola

Fonte: Manual de controle da TB do MS do Brasil, 2011

Algumas situações, como gestação e aleitamento materno, são consideradas especiais e embora não haja contraindicação dos esquemas, necessitam de especial atenção no

monitoramento dos efeitos adversos, principalmente quando é necessário utilizar um fármaco que deveria ser evitado ou de uso criterioso, como pode ser visto nos quadros abaixo:

Quadro VIII - Esquema terapêutico para TB em Gestantes

Medicamentos Seguros	**Medicamentos que devem ser evitados**
Rifampicina	Estreptomicina e outros aminoglicosídeos
Isoniazida	Polipeptídeos
Pirazinamida	Etionamida e outras tionamidas
Etambutol	Quinolonas

Fonte: Manual de controle da TB do MS do Brasil, 2011

Quadro IX - Esquema terapêutico para TB em Nutrizes

Medicamentos Seguros	**Medicamentos com uso criterioso**
Rifampicina	Etionamida
Isoniazida	Ácido paraminossalicílico
Pirazinamida	Ofloxacina
Etambutol	Capreomicina
Estreptomicina	Claritromicina
Cicloserina/Terizidona	Clofazimina

Fonte: Manual de controle da TB do MS do Brasil, 2011

2.2.2.3 Prevenção

A prevenção da TB dá-se, principalmente, pelo diagnóstico precoce, tratamento imediato da doença e pelo diagnóstico e tratamento da Infecção Latente Tuberculosa. A estratégia de eliminação da TB requer como atividade adicional a redução da prevalência de infecção pelo *M. tuberculosis* através da identificação e tratamento eficaz dos indivíduos com ILTB, evitando que fiquem doentes no futuro (TERUEL et al, 2007).

Segundo Brasil (2011b), medidas administrativas e de controle ambiental são de suma importância para o controle da TB e devem ser implementadas de forma que se complementem. As administrativas envolvem capacitação profissional, fluxo bem definido que facilite e agilize o atendimento dos doentes através do estabelecimento de políticas e protocolos locais; enquanto que as de controle ambiental visam à diluição e a remoção das partículas infectantes do ar ambiente para diminuir o risco de infecção pelo Bacilo de Koch, inclusive preconizando que a coleta de escarro seja realizada em local bem ventilado, com ótima iluminação, preferentemente natural, longe de outros pacientes e profissionais do serviço.

2.2.3 Infecção latente tuberculosa (ILTB)

Conforme o Ministério da Saúde do Brasil, a susceptibilidade à infecção é praticamente universal. A maioria das pessoas resiste ao adoecimento após a infecção e desenvolve imunidade parcial à doença, no entanto, alguns bacilos permanecem vivos, embora bloqueados pela reação inflamatória do organismo. Cerca de 5% das pessoas não conseguem impedir a multiplicação dos bacilos e adoecem na seqüência da primoinfecção. Outros 5%, apesar de bloquearem a infecção nessa fase, adoecem posteriormente por reativação desses bacilos ou em conseqüência de exposição a uma nova fonte de infecção. Fatores relacionados à competência do sistema imunológico podem aumentar o risco de adoecimento. Entre estes, destaca-se a infecção pelo HIV; doenças ou tratamentos imunodepressores; idade – menor do que dois anos ou maior do que 60 anos e desnutrição (BRASIL, 2011a).

O maior risco de adoecimento se concentra nos primeiros dois anos após a primoinfecção, mas o período de incubação pode se estender por muitos anos e até décadas. Duarte (2010) define Infecção Tuberculosa Latente (ILTB) como uma infecção por *M. tuberculosis* em que não existem sintomas ou sinais de doença; pois o sistema imune mantém as bactérias quiescentes, contendo sua multiplicação, impedindo o desenvolvimento de lesões orgânicas com significado patológico. O organismo controla, mas não elimina a infecção, e o *M. tuberculosis* fica dormente replicando-se intermitentemente e com metabolismo alterado; o que gera um reservatório enorme de tuberculose (LAPA E SILVA; BOECHAT, 2004).

2.2.3.1 Diagnóstico

O diagnóstico da ILTB é um desafio, pois não é possível detectar diretamente a presença de micobactérias latentes no organismo e geralmente os pacientes não tem queixas clínicas ou anormalidades radiológicas (SILVA et al, 2010). Segundo as III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, o diagnóstico da ILTB dá-se pela positividade da PT associada à exclusão de TB doença (CONDE et al, 2009).

Ainda que no Brasil, atualmente o diagnóstico da ILTB dependa fundamentalmente da interpretação da PT, existem novos métodos baseados na secreção e quantificação do interferon

gama a partir de antígenos específicos do *M. tuberculosis*, conferindo uma especificidade maior em relação a PT (BOMBARDA, 2008).

Um estudo realizado em Trinidad e Tobago em 2007 comparando um teste IGRA (Quantiferon Golde – QFT-G) e a PT para o diagnóstico da ILTB em contatos de TB, profissionais de saúde, portadores de HIV e doentes de TB, sendo este último utilizado como grupo controle, mostrou que o QFT-G teve maior sensibilidade em todos os indivíduos exceto no grupo controle com predomínio da PT; nos portadores do HIV o Quantiferon Golde também produziu vários resultados indeterminados ou não reativos; embora o tempo para obtenção do resultado tenha sido menor no QFT-G, seu custo era bem maior, U$ 18,60 contra U$ 3,70 da PT (AKPAKA et al, 2010). Assim, como afirma Duarte (2006), a PT ainda é o melhor método diagnóstico para a ILTB.

2.2.3.2 Tratamento

O tratamento da ILTB está indicado nas seguintes situações (CONDE et al, 2009; BRASIL, 2011a):

2.2.3.2.1 PT ≥ 5 mm

- Infectados com HIV;
- Contatos recentes (< 2 anos) de TB pulmonar vacinados com a BCG há mais de 2 anos;
- Indivíduos não tratados para TB e portadores de lesões sequelares na radiografia de tórax;
- Pacientes candidatos a transplantes ou transplantados;
- Imunossuprimidos por outras razões (uso de prednisona ≥ 15 mg/dia ou equivalente por tempo superior a 1 mês ou candidatos ao uso de bloqueadores de TNF-α).

2.2.3.2.2 Viragem tuberculínica

- Trabalhadores do sistema prisional, cuidadores de idosos;
- Pessoal de laboratórios de micobactérias;
- Profissionais da área da saúde;
- Contatos recentes de TB pulmonar de qualquer idade.

2.2.3.2.3 PT ≥ 10 mm

- Contatos recentes (< 2 anos) de TB pulmonar vacinados com a BCG há 2 anos ou menos;
- Usuários de drogas injetáveis;
- Pacientes com depressão da imunidade por diabetes mellitus insulinodependente, silicose, linfomas, neoplasias de cabeça, pescoço e pulmão ou procedimentos como gastrectomia, hemodiálise, *by-pass* gastrointestinal;
- Populações indígenas.

2.2.3.2.4 Independente da PT

- Indivíduos HIV positivos com história de contato recente (< 2 anos) com TB pulmonar bacilífera ou apresentando imagem radiográfica de sequela de TB pulmonar sem história prévia de tratamento para TB, independente do valor da PT (mesmo com PT < 5 mm).

O tratamento da ILTB com Isoniazida (H) reduz em 60 a 90% o risco de adoecimento, sendo este o medicamento atualmente indicado no Brasil, na dose de 5-10 mg/kg de peso até 300 mg/dia por 6 meses; o prolongamento para 9 meses traz poucas vantagens em relação à probabilidade de doença futura (BRASIL, 2011a; DUARTE et al, 2010).

As reações adversas são pouco frequentes e em geral não determinam a suspensão do tratamento. A hepatopatia ocorre raramente, ao contrário do que se pensava, não havendo

necessidade de acompanhamento laboratorial. Queixas gástricas, urticária, prejuízo da memória, dificuldades no aprendizado, sonolência excessiva, insônia, alterações na caligrafia, entre outros, são também incomuns e, como a população bacilar nesses indivíduos é pequena, não há risco de seleção de cepas resistentes durante o tratamento da ILTB (CONDE et al, 2009).

2.2.4 Prova tuberculínica (PT)

2.2.4.1 O Surgimento da prova tuberculínica

Descoberto por Robert Koch, cerca de oito anos após a descoberta do *M. tuberculosis* inicialmente como proposta de cura para a TB, como um concentrado a partir de culturas do *M. tuberculosis* mortas por aquecimento, o qual foi denominado de tuberculina. Porém, os resultados que indicavam cura em animais de laboratório não se confirmaram em humanos. Mas, observou-se que os doentes que receberam tuberculina com fins terapêuticos apresentaram reações sistêmicas como febre, náuseas, mialgias, vômitos e dores abdominais, enquanto que aqueles que não tinham TB não desenvolveram tais reações, ganhando importância como método diagnóstico. Observou-se ainda, que a aplicação local da tuberculina evitava o aparecimento das reações sistêmicas, ocasionando uma reação apenas no local da aplicação, tornando o método mais tolerável. Mantoux descreveu a injeção intradérmica de tuberculina, que se tornou um método diagnóstico universal dada a reprodutibilidade dos resultados (DUARTE, 2009).

A tuberculina utilizada no Brasil é o derivado protéico purificado Rt-23 (PPD-Rt 23-*Purified Protein Derivative Reset Tuberculin*), que possui equivalência biológica ao derivado protéico purificado *standard* (PPD-S). O PPD Rt-23 é produzido pelo *Statens Serum Institut (SSI*), Copenhagen, Dinamarca, e até 1996 era distribuído gratuitamente pela OMS, após a reconstituição da solução. No Brasil, a solução era então diluída por laboratório da rede pública com *Tween* 80 e armazenada em frascos de 5,0 ml. Nessa ocasião, cessou a parceria que existia entre a OMS, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e o *Statens Serum Institut* que garantia a gratuidade da distribuição dessa tuberculina aos países membros da Organização Pan-Americana de Saúde. A partir de então, a tuberculina (da mesma fonte de produção) passou a ser vendida para diversos países, com intermediação de laboratórios particulares (intermediação

apenas para venda e sem envolvimento na produção ou armazenamento da mesma) e a ser disponibilizada em frascos de tamanhos distintos: de maior volume, com 05 ml, e de menor volume, com 1,5 ml, com cerca de 50 e 15 doses, respectivamente (RUFINO NETO et al, 2005).

FONTE: alexiasanti.com.br

2.2.4.2 Considerações gerais

A PT tem sido amplamente utilizada em estudos que avaliam o risco de infecção pelo *M. tuberculosis* e como teste diagnóstico de infecção em situações de risco, como é o caso do acompanhamento de profissionais de saúde (RUFINO NETO et al, 2005). A PT é o exame que há mais tempo vem sendo utilizado com o objetivo de diagnosticar a ILTB. Baseia-se na reação celular (acúmulo de células inflamatórias) desenvolvida na pele 24-72 horas após a inoculação intradérmica do PPD (TEIXEIRA et al, 2007).

A Prova Tuberculínica ou Teste Tuberculínico consiste na inoculação intradérmica de um derivado protéico do *M. tuberculosis* para medir a resposta imune celular a estes antígenos. É utilizada, nas pessoas (adultos e crianças), para o diagnóstico de infecção latente pelo *M. tuberculosis* (ILTB). Na criança também é muito importante como método coadjuvante para o diagnóstico da TB doença.

A solução da tuberculina deve ser conservada em temperatura entre 2ºC e 8ºC e não deve ser exposta à luz solar direta. A técnica de aplicação, de leitura e o material utilizado são padronizados pela OMS. A aplicação e a leitura da prova tuberculínica devem ser realizadas por profissionais treinados. Ainda assim, entre leitores experientes pode haver divergências. A leitura deve ser realizada 48 a 72 horas após a aplicação, podendo este prazo ser estendido para 96 horas caso o paciente falte à leitura na data agendada. O maior diâmetro transverso da área da endura-ção palpável deve ser medido com régua milimetrada transparente, e o resultado, registrado em

milímetros (BRASIL, 2011a). Não existe contra-indicação à prova tuberculínica (COMSTOCK et al, 1981). Pessoas que tenham lesões cutâneas no local da aplicação não se recomenda o teste (BRASIL, 2011b), mas este pode ser administrado no outro membro superior (direito) caso não esteja acometido, acrescentando-se esta observação no registro da aplicação para que o profissional que realizará a leitura da prova saiba onde procurar a reação.

A tuberculina não pode ser congelada, uma vez que desnaturaliza com esta exposição (KRITSKI et al, 2000). Quando bem conservada e livre de contaminação, o frasco de tuberculina após sua abertura tem duração média de 30 dias e se mantido fechado, três anos (ver orientações do fabricante). Os procedimentos de conservação durante o transporte da tuberculina e o seu acondicionamento em isopor/geladeira devem ser iguais aos recomendados para os outros imunobiológicos.

2.2.4.3 Aspéctos imunológicos

A PT proporciona uma resposta imunológica dependente da reatividade celular de linfócitos T sensibilizados. As células-chaves envolvidas em tais reações são linfócitos e monócitos; embora polimorfos nucleares/granulócitos, podem ser encontrados nesta infiltração. Ocorre um aumento da permeabilidade vascular, acarretando o eritema e o edema local. Este tipo de hipersensibilidade cutânea ocasiona uma reação causadora de dano tissular (COMSTOCK et al, 1981; SARINHO et al, 1994).

A injeção intradérmica da tuberculina, num individuo previamente infectado pelo *M. tuberculosis* dá origem a um infiltrado de linfócitos previamente sensibilizados, os quais circulam no sangue periférico. No local da injeção há uma chamada dos linfócitos T CD4 e CD8, assim como de monócitos e macrófagos, os quais liberam mediadores produzindo o edema e eritema. Na sequência do processo, devido a um aumento da atividade metabólica das células inflamatórias resulta uma relativa hipóxia e acidose a qual pode ser suficiente para dar origem a ulceração e necrose. Nas pessoas expostas e infectadas recentemente pelo *M. tuberculosis*, a reação tem tradução entre três e oito semanas após infecção (DUARTE, 2010). Ocorre a liberação de citocinas inflamatórias por linfócitos T pré-ativados e consequente enduração cutânea no local de sua aplicação (BOMBARDA et al, 2008).

2.2.4.4 Sensibilidade da PT

Apesar da sensibilidade da PT na investigação da ILTB não poder ser seguramente determinada, pode-se dizer que ela é alta, pois Duarte (2009) afirma que será em torno dos valores encontrados em indivíduos doentes em fase de estabilização da doença após o início do tratamento, que é de 95%.

2.2.4.5 Especificidade da PT

A especificidade à PT na investigação da ILTB é menor que a sensibilidade devido à possibilidade de situações como a vacinação recente com BCG, a infecção por outras micobactérias, por exemplo, poderem induzir resultados falsos positivos. Em estudo realizado por Berkel (2003), a especificidade da PT foi de 96,3% com ponto de corte de 10 mm e de 97,1% com ponto de corte de 15 mm, apresentando um valor preditivo positivo superior a 75% em áreas com prevalência de TB na população superior a 10%.

Na prática, a realização deste teste como triagem para TB doença tem baixa especificidade, uma vez que a vacinação com BCG e a infecção por outras micobactérias produzem uma resposta imunológica celular similar àquela induzida pela infecção pelo *M. tuberculosis* (WHALEN, 2005). A graduação da reação cutânea é utilizada para aumentar a especificidade do resultado e é avaliada 48 a 72h após a sua aplicação (BOMBARDA et al, 2008).

2.2.4.6 Indicações da PT

Segundo o Manual do Programa para o Controle da TB no Brasil, a prova está indicada na investigação de tuberculose latente e de TB doença em crianças, no controle de contatos e em saúde pública, particularmente, no conhecimento do risco anual de infecção tuberculosa. No

adulto, a prova tuberculínica só deve ser realizada se seu resultado implicar em indicação de tratamento da ILTB (BRASIL, 2011a).

Também tem indicação para realização em série nos seguintes casos:

- Pacientes infectados pelo HIV;
- Profissionais dos serviços de saúde, por ocasião de sua admissão, nos exames ocupacionais periódicos e demissionais;
- Contatos de caso-índice bacilífero.

2.2.4.7 Técnica de aplicação da PT

A técnica descrita a seguir baseia-se nas orientações fornecidas pelo Ministério da Saúde através do Protocolo de Enfermagem para a Prevenção e Controle da TB (BRASIL, 2011b). A prova tuberculínica é realizada, intradermicamente, na dose de 0,1ml de PPD, no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo. Recomenda-se inocular a tuberculina em local com pouco pelo, sem tatuagem, cicatriz ou lesões de pele e distante de veias superficiais calibrosas (SÃO PAULO, 2001). Se aplicada adequadamente, após a aplicação, provoca a formação de uma pápula, com limites precisos, pálida e de aspecto pontilhado como casca de laranja, que persiste por pouco tempo depois da aplicação.

- Explicar ao usuário em que consiste o teste, a importância da aplicação e a leitura em 72 horas;
- Orientar previamente a pessoa testada, quanto aos cuidados com o local da aplicação e agendar o dia da leitura do teste;
- Informar ao usuário que não se deve coçar, nem colocar qualquer substancia em caso de prurido ou dor no local da aplicação;
- Explicar ao paciente que a reação (endurado) desaparecerá gradativamente nos dias seguintes;

- Reforçar a importância do usuário retornar para leitura da prova tuberculínica;
- Lavar as mãos;
- Retirar da caixa térmica/geladeira o frasco da tuberculina, conferindo o nome, número de doses, prazo de validade e o aspecto do produto;
- Remover o lacre;
- Ajustar a agulha com bizel curto (13x3, 8 ou similares) no frasco à seringa descartável;
- Introduzir a agulha no frasco da tuberculina e aspirar 0,1 ml do líquido;
- Retirar o ar contido da seringa fora do frasco;
- Colocar o frasco de tuberculina na caixa térmica;
- Aplicar imediatamente a tuberculina, selecionando no terço médio do antebraço esquerdo o local para aplicação do PPD. Introduzir o bizel voltado para cima de forma visível ao aplicador até que o bizel desapareça;
- Injetar lentamente 0,1ml de tuberculina;
- Retirar a seringa com agulha e desprezar em caixa coletora.

Na figura abaixo se observa a formação da pápula que indica administração correta.

Fonte: US CDC, s/d

Vale ressaltar que em caso de aplicação do PPD no braço direito e ou aplicação profunda, registre o dado no cartão de leitura da Prova Tuberculínica. Caso haja extravasamento importante de líquido durante a aplicação, repetir o procedimento em local diferente, isto é, dois dedos abaixo ou acima da primeira aplicação ou no outro braço e registrar o fato. Não retornar o excesso de tuberculina para o frasco, esta pressão pode levar a adsorção da tuberculina às paredes do recipiente. Não deixar em repouso a seringa com dose preparada para posterior aplicação. Não é necessário trocar a agulha para a aplicação sendo proibido manter a agulha presa ao frasco para aspiração.

2.2.4.8 Leitura e interpretação da PT

Para a leitura, recomenda - se utilizar uma régua milimetrada, deve-se medir a maior enduração em seu maior diâmetro transverso, na direção perpendicular ao antebraço. Em caso de pele escura, essa leitura do teste às vezes pode ficar prejudicada, porém, o uso de álcool no local da aplicação, favorece a visualização do endurado. A leitura deve ser realizada 48 a 72 horas após a aplicação, podendo este prazo ser estendido para 96 horas, caso o paciente falte à consulta de leitura na data agendada. O resultado da PT deve ser registrado em milímetros (BRASIL, 2010). A classificação isolada da PT em: não reator, reator fraco e reator forte não está mais recomendada, pois a interpretação do teste e seus valores de corte podem variar de acordo com a população e o risco de adoecimento (CONDE et al, 2009).

Estudos demonstraram que o ponto de corte da PT de 5 mm pode ser utilizado mesmo em regiões com alta prevalência de TB (CAILLEAUX-CEZAR et al, 2009), de forma que hoje considera-se PT com enduração menor que 05mm como NEGATIVA ou NÃO REATOR e com enduração igual ou maior que 05mm POSITIVA ou REATOR. Para Conde et al. (2009) a PT é considerada positiva se a enduração cutânea for $\geq$ 5 mm (crianças não vacinadas com BCG ou vacinadas > 2 anos) ou $\geq$ 10 mm (crianças vacinadas com BCG $\leq$ 2 anos). Nos imunodeprimidos, a PT $\geq$ 5 mm é considerada positiva, independentemente da faixa etária e do *status* vacinal por BCG.

Segundo Menzies et al. (2008), a interpretação e conduta diante do resultado da PT dependem de:

- Probabilidade de ILTB – critério epidemiológico;
- Risco de adoecimento por TB;
- Tamanho do endurado;
- Idade.

A correta interpretação da PT é importante para a tomada de decisões a respeito das indicações do tratamento da ILTB.

2.2.4.9 Técnica de leitura da PT

Conforme preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2011b):

- Identificar o cliente, observando na ficha se os dados estão corretamente preenchidos e se houve irregularidade na aplicação do teste;
- Verificar se há iluminação suficiente para realização da leitura;
- Manter o antebraço do indivíduo relaxado e levemente fletido;
- Procurar indício de enduração, apalpando suavemente com o dedo indicador, determinando o contorno da mesma;
- Caso haja enduração, delimitar a borda externa com o dedo indicador e fixar esse limite com a régua, evitando marcar a pele;
- Delimitar a borda interna com o dedo indicador;
- Retirar a régua do limite externo, marcando visualmente o local;
- Posicionar a régua transversalmente ao eixo do braço, medir e registrar em milímetros o maior diâmetro transverso da enduração como mostra a figura abaixo;

FONTE: Manual de Controle da TB para Unidades Básicas

- Explicar o resultado à pessoa testada e realizar encaminhamentos se necessário.

Importante lembrar que não se recomenda marcar os bordos da enduração na pele com caneta uma vez que amplia a imprecisão da leitura. Não esticar a pele. Caso se observe eritema, edema ou linfangite, não considerá-los na mensuração, restringindo-se aos limites da enduração.

2.2.4.10 Fatores que influenciam no rendimento da PT

Segundo Pai e Menzies (2009); Bierrenbach, et al. (2003); Farhat, et al. (2006); Wang, et al. (2002); Lee (1998); Ruffino-Neto (2006), vários são os fatores que podem influenciar o rendimento da PT, induzindo principalmente resultados falsos negativos, descritos a seguir:

- Tuberculina mal conservada, exposta à luz; deve-se evitar essa ocorrência porque favorece a desnaturação e, consequentemente compromete o rendimento da prova (LEE, 1998). Quando conservada adequadamente em refrigerador com temperatura entre +2º e + 8º e protegida da luz solar, os frascos lacrados conservam a validade por dois a três anos e após abertos devem ser utilizados em até 30 dias (BRASIL, s/d; BRASIL, 2011b).
- Contaminação com fungos, diluição errada, manutenção em frascos inadequados, desnaturação; são situações que podem levar a alterações na tuberculina como aderência as paredes do frasco, diminuindo a concentração adequada ou mesmo desnaturando-a, aumentando o risco de falha no rendimento. Para evitar a adsorção da

tuberculina nas paredes dos fracos considerada uma das causas da perda rápida da atividade da proteína e, como resultado de estudos, foi adicionado ao PPD o polissorbato 80 (Tween 80), considerado um diluente estabilizante por ter a capacidade de preservar integralmente a atividade das grandes diluições do PPD RT 23 (HILMAN, 1993; BRASIL, s/d; MORRIS, 2008).

- Injeção profunda ou quantidade insuficiente, uso de seringas e agulhas inadequadas, administração tardia em relação à aspiração na seringa, quanto mais adequada for a técnica utilizada na aplicação da PT, menores são as possibilidades de falha do teste. O MS recomenda que no local de administração, o PPD seja conservado em caixa térmica entre +02º e +08º; aspirado imediatamente antes da administração, na dose de 0,1 ml, administrado por via intradérmica, utilizando-se seringa de 01 ml e agulha curta (13 x 3,8 ou 13 x 4,5), no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo longe de vasos calibrosos; e, como verificação de aplicação correta, orienta que deverá ser observada imediatamente a formação de uma pápula de aproximadamente 07 a 08 mm de diâmetro, pálida e com aspecto de casca de laranja (BRASIL, 2011b).
- Leitor inexperiente ou com viés, apesar de ser uma tecnologia simples exige que o profissional executor seja treinado a fim de evitar resultados equivocados. A OMS e o MS do Brasil preconizam que a Técnica de Aplicação e Leitura da PT seja padronizada através de capacitações com um número mínimo pré-estabelecido de aplicações e leituras, formando enfermeiros considerados de referência inclusive para a multiplicação desses conhecimentos (BRASIL, s/d; MENZIES, 2008).
- Tuberculose grave ou disseminada, outras doenças infecciosas agudas virais, bacterianas ou fúngicas; imunodepressão avançada (aids, uso de corticosteróides, outros imunossupressores e quimioterápicos); neoplasias, especialmente as de cabeça e pescoço e as doenças linfoproliferativas; desnutrição, *diabetes mellitus*, insuficiência renal e outras condições metabólicas; gravidez; febre durante o período da realização da PT e nas horas que sucedem; linfogranulomatose benignas ou malignas; desidratação acentuada; tais situações causadoras de imunodepressão permanente ou transitória, principalmente celular, prejudicam o rendimento da PT levando a resultados falsos negativos, haja vista que a PT é um teste imunológico mediado principalmente pelos linfócitos TCD4, TCD8 e macrófagos (ROSEMBERG, 2001). Segundo Lee (1998)

doenças como TB grave ou disseminada, desnutrição grave, neoplasias, infecções graves, entre outras, deprimem o sistema de defesa do organismo e, consequentemente, aumentam a chance de falha da PT. O aumento da adsorção linfática que ocorre na gravidez, no período pré-menstrual e com o uso de contraceptivos orais também podem induzir a resultados falsamente não reatores (KENDIG; INSELMAN, 1991). A anergia à PT observada nos doentes de Aids e portadores do HIV atinge 20 a 50% dos casos de ILTB e coinfecção com TB ativa, portanto, uma reação > 5mm deve ser considerada uma evidência de infecção pelo M. tuberculosis (ROSENFELD et al, 1993); isso ocorre justamente porque o HIV destrói o sistema celular T e a imunidade contra o *M. tuberculosis* (ROSEMBERG, 2001). Desde as décadas de 50 vêm sendo realizados estudos sobre a influência do uso prolongado dos corticóides no resultado da PT, tornando-o duvidoso durante a corticoterapia e até 7 a 10 dias após a sua suspensão, pois estudos têm demonstrado que a maioria dos pacientes apresenta diminuição da hipersensibilidade tardia com o uso diário e em altas doses de corticosteróides; portanto, um resultado não reator da PT durante a corticoterapia não deve ser valorizado e deve ser repetido posteriormente (FONSECA et al, 2006; LEE, 1998).

- Vacinação com vírus vivos; dentre as quais se encontram as vacinas SABIN, contra a poliomielite; a Tríplice Viral, contra o sarampo, a rubéola e a caxumba; a vacina contra a febre amarela; podem proporcionar hiporreatividade total ou parcial ao PPD variando entre uma a seis semanas (KENDIG; INSELMAN, 1991), por isso tem indicação de adiamento ou repetição da PT após esse período (BRASIL, 2011b).

- Crianças com menos de 3 meses de vida; esse fato pode ocorrer devido a imaturidade imunológica (CONDE et al, 2009; DUARTE et al, 2007; BRITO et al, 2006; LEE, 1998). VALLEJO et al. (1994) avaliaram 47 lactentes menores de 1 ano com TB e observaram que 2/33 (6%) dos lactentes com TB pulmonar isolada e 8/13 (61%) com TB extrapulmonar não reagiram a PT.

- Idosos (> 65 anos); neste grupo pode haver falha no rendimento da PT em virtude do declínio do sistema imunológico natural do envelhecimento, acarretando déficit imunitário (DUARTE et al, 2007; BOMBARDA et al, 2008; BRITO et al, 2006; MORRIS, 2008).

Também há a possibilidade de ocorrer PT com reações falso positivas, tais como nas seguintes situações:

- Vacinação com BCG; como o PPD possui antígenos que também estão presentes na vacina BCG, podem ocorrer resultados falsamente reatores, principalmente quando realizados a até dois anos da administração da vacina o que impõe uma interpretação cuidadosa diante desta situação (PAI, 2009; BOMBARDA et al, 2008; BRASIL, s⁄d; DODD et al, 2010) ou quando realizada após o primeiro ano de vida por, frequentemente, produzir reações maiores e mais duradoras (WANG, et al, 2002), porém as respostas a PT decorrentes da BCG são geralmente inferiores a 10 mm e, tendem a diminuir com o passar dos anos, não influenciando mais a PT em média em dois anos (STARKE, 1994; PAI et al, 2008; PAI E MENZIES, 2009; RUFFINO-NETTO, 2006).
- Infecções por outras micobactérias; são importantes causas de reações falso positivas à PT, devido a variável especificidade da prova em relação à prevalência de TB e a presença de micobactérias não tuberculosas no ambiente sendo que a possibilidade de falha aumenta com a maior prevalência de *Mycobacterium* não TB, e diminui com maior prevalência de TB (DUARTE, 2005; BASS, 1993). Geralmente induzem a reações menores que as decorrentes de infecção pelo *M. tuberculosis*, inferiores a10 mm (PAI et al, 2008; DUARTE et al, 2007; LEE, 1998).
- Antecedente de TB doença; embora a imunidade da tuberculose tenha base celular e não humoral, pessoas com antecedente de adoecimento prévio por tuberculose mantém a PT reatora por um tempo ainda indeterminado, associada a memória do sistema imunológico, por isso não é o exame com melhor indicação nesta situação (ROSEMBERG, 2001; BRASIL, 2011a).
- Leitor inexperiente ou com viés; muitas vezes a hiperemia é bem maior que a enduração e um profissional inabilitado poderá realizar a leitura considerando a área de hiperemia ao invés da enduração, aumentando o diâmetro da reação e, consequentemente correndo o risco de tornar em reatora uma PT não reatora, que poderá implicar no estabelecimento de um diagnóstico equivocado (LEE, 1998; MENZIES, 2008).

2.2.4.11 Efeito booster e conversão tuberculínica

Quando um indivíduo apresenta debilidade da capacidade de resposta imunológica (linfócito T de memória) frente a uma primeira PT apresentando um resultado negativo em provável infectado pelo *M. tuberculosis*, essa primeira prova tuberculínica pode atuar como estímulo e uma segunda prova poderá ser positiva por fenômeno de reativação da memória. Havendo um aumento de 06 mm a 10 mm em relação ao resultado anterior caracteriza-se o chamado efeito *booster*. O intervalo recomendado para a repetição da PT deve ser de 7 a 10 dias e aceitar como definitivo o resultado da segunda PT, que uma vez positivo evitará um falso diagnóstico de conversão recente (MELLO et al, 2003; BRASIL, 2011b). Importante ressaltar que a prova tuberculínica não sensibiliza os não infectados. Um estudo realizado em 2004 com profissionais de saúde de um hospital universitário no MS, dos 194 participantes 65 (35%) foram reatores fortes e 129 (65%) foram reatores fracos ou não reatores na primeira testagem, estes foram submetidos a uma nova testagem em uma semana e em 10 (7,8%) foi evidenciado o efeito *booster* (OLIVEIRA et al, 2008). Ainda é uma questão que envolve certas controvérsias, pois para Cengiz; Seker (2006) deve-se realizar a PT em duas etapas para avaliar o efeito booster quando se pretende fazer um acompanhamento sequencial de profissionais de saúde e pessoas imunodeprimidas, a fim de evitar diagnosticar uma falsa infecção recente; mas, conforme as recomendações das III Diretrizes para o Controle da Tuberculose não há necessidade de verificar a ocorrência do efeito *booster* na investigação de ILTB em profissionais de saúde (CONDE et al, 2009).

Outro fenômeno a ser considerado e bem complexo em alguns casos é a viragem tuberculínica, caracterizada pela ocorrência de um incremento de no mínimo 10 mm entre duas provas tuberculínicas com intervalo de pelo menos 08 a 10 semanas, neste caso trata-se de uma infecção recente (DUARTE, 2007). Dessa forma, quando uma PT for negativa em uma pessoa contato recente de TB bacilífero, deve-se repeti-la entre 08 e 10 semanas devido à possibilidade da mesma encontrar-se em janela imunológica (BRASIL, 2011a).

III METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

Realizou-se um estudo transversal, descritivo com abordagem analítica. Segundo Fontelles (2010), a abordagem analítica envolve uma avaliação mais aprofundada das informações coletadas em um estudo, observacional ou experimental, visando buscar explicar o contexto de um fenômeno no âmbito de grupo, grupos ou população, pois procura explicar a relação entre a causa e o efeito. Para Lakatos (2010) os estudos analíticos se referem à descoberta de relações relevantes entre as variáveis, sendo justamente essa a proposta desta pesquisa que além de analisar o rendimento da PT na investigação da ILTB visou estabelecer uma relação entre as variáveis estudadas e o rendimento da PT e verificou o envolvimento destas na ocorrência de possíveis falhas no seu rendimento.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

Foi desenvolvido no Centro de Saúde Escola do Marco (CSE/MARCO), no município de Belém. É uma instituição pública pertencente à Universidade do Estado do Pará (UEPA), possui uma localização privilegiada e de fácil acesso aos usuários procedentes de todas as regiões da cidade e de outros municípios. O CSE/Marco constitui um complexo assistencial, de ensino e pesquisa onde funcionam diversos serviços abrangendo a atenção básica e a média complexidade, dentre os quais se encontra o Programa de Controle da Tuberculose, funcionando como unidade de referência na região inclusive para a realização da PT, com uma produção anual superior a mil provas.

3.3 FONTE DE INFORMAÇÃO

As fontes de informação foram os usuários submetidos a PT no CSE Marco no período estipulado para a coleta de dados, além dos livros de registros e prontuários dos usuários. Os

dados foram obtidos durante a Consulta de Enfermagem que integra a rotina de serviço de realização da PT no local do estudo, não havendo necessidade de encontros ou atividades extras.

Todos os usuários foram convidados a participar da pesquisa imediatamente após sua chegada ao consultório de enfermagem, mediante a apresentação desta com seus objetivos e metodologia, independente da indicação do teste e, após os esclarecimentos necessários, aqueles que concordaram em participar, tornaram-se informantes mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

3.3.1 Tamanho da amostra

Realizou-se um levantamento no livro de registros da PT do CSE Marco sobre o quantitativo de PT realizada no ano anterior ao início do projeto da pesquisa, no qual pôde se observar que em 2009 foram realizadas 1.159 PT com uma prevalência de PT positiva de aproximadamente 59%, porém não estava restrito à ILTB pois contemplava as outras indicações para realização da PT. Essa prevalência geraria uma amostra grande, difícil de ser atingida no tempo disponível para a coleta de dados, por isso optou-se por calcular com base na prevalência de infectados pelo *M. tuberculosis* no Brasil, que segundo Oliveira et al. (2008) é estimada pelo Ministério da Saúde em 30%. No período estipulado para a coleta de dados que foi de abril a outubro de 2011, foram atendidas no CSE Marco 751 pessoas com indicação para realização da PT, destas 328 constituíram a amostra que foi obtida através da equação proposta por Fontelles (2010):

$$n = \frac{z\alpha^2.p.q}{d^2}$$

Onde:

n = número de indivíduos da amostra.

α = nível de significância (0,05).

d = nível de precisão (5).

p = proporção ou prevalência de ILTB na população identificada a partir da PT positiva com base na literatura (30%).

q = 1-p, ou seja, proporção populacional que está fora da prevalência (70%).

A escolha dos sujeitos deu-se de forma consecutiva, por um período relativamente longo (sete meses) visando minimizar possibilidades de viés de seleção e assim, ser representativa da população.

3.3.2 Critérios de inclusão

A amostra foi composta por usuários de ambos os sexos em qualquer faixa etária, que no período de sete meses a partir do início da coleta de dados, foram atendidos no CSE/MARCO, para serem submetidos a PT e que aceitaram participar da pesquisa, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A). Os usuários menores de 18 anos de idade tiveram sua participação autorizada por seus pais ou responsáveis.

3.3.3 Critérios de exclusão

Não foram incluídos no estudo apenas os usuários que não aceitaram participar.

3.4 VARIÁVEIS

3.4.1 Preditoras ou independentes

Sexo, faixa etária, escolaridade, procedência, imunização com BCG, tempo de imunização com BCG, profissional de saúde, doenças imunossupressoras, uso de medicamento imunossupressor, contato de TB e tamanho do domicílio.

3.4.2 Desfecho ou dependente

Rendimento da PT, entendido como a PT Positiva indicando ILTB relacionado à sensibilidade e especificidade.

3.5 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados de forma contínua em um período de sete meses (abril a outubro de 2011), através de formulário (APÊNDICE C) aplicado aos usuários que constituíram a amostra, durante a consulta de enfermagem que precede a realização da PT; do livro de registros da PT e dos prontuários no caso daqueles que são matriculados na unidade e, quando foi necessário.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

As informações foram armazenadas em um banco de dados no programa Bio Stat 5.0, e para a análise descritiva foram utilizadas as variáveis que constam no instrumento de coleta de dados (APÊNDICE C). A análise deu-se a partir da aplicação dos testes Quiquadrado ou Exato de Fisher para identificar as variáveis preditoras que apresentavam associação significativa com a variável desfecho. Após essa primeira etapa aplicou-se o teste de Regressão Logística Dicotômica Múltipla àquelas variáveis que apresentaram associação, uma vez que se buscou analisar, a relação entre uma variável dependente binária (Rendimento da PT) e quatro variáveis independentes como faixa etária, contato de TB, condição de ILTB e radiografia de tórax. Para Fontelles (2010) trata-se de um método útil para predizer a ocorrência de um determinado evento em função da exposição a determinados fatores de risco. Para Penha (2002), a Regressão Logística Dicotômica Múltipla tem por objetivo testar uma variável dependente (Y) e duas ou mais variáveis independentes que podem ser continuas ou dicotômicas ou ambas, sendo a variável resposta (Y) binária, ou seja, assume valores 1 (sucesso) e 0 (insucesso), neste caso, o rendimento da PT pode apresentar dois resultados, sendo positivo ou reator, codificado como 1 (PT+ = 1) ou negativo também denominado como não reator, codificado como 0 (PT- = 0). O nível de significância predefinido foi de 0.05 (5%) e, foram aplicados os programas SPSS 17.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*) que é um pacote estatístico de apoio a tomada de decisões (PENHA, 2002), *Bio Stat* 5.0 (AYRES et al, 2005) e o Excel que foi usado para formação e formalização das tabelas e elaboração dos gráficos.

Nessa amostra foram encontrados 196 casos de pacientes que apresentaram PT+, sendo que destes, 159 foram identificados como sendo infecção pelo *M. tuberculosis* (ILTB) e 37 diagnosticados como doença. Em relação aos que apresentaram PT -, foram encontrados 132 pacientes.

Na construção do modelo de regressão logística foram utilizados apenas os 159 pacientes que apresentaram PT+ indicando ILTB. Os 37 casos diagnosticados como doença foram excluídos da Regressão Logística por não contemplarem os interesses do estudo e por assumir característica de variável de confundimento.

No modelo de Regressão Logística, as variáveis independentes podem ser contínuas ou dicotômicas. No caso de variáveis contínuas o valor desta, em determinado caso, será multiplicado pelo valor do coeficiente e quando a variável é dicotômica o valor do coeficiente deverá ser multiplicado por 0 (zero) ou 1 (um), estando esta característica ausente ou presente respectivamente (PENHA, 2002).

O modelo final estimado da regressão logística foi o seguinte:

$$P(PT\ positiva = 1) = \frac{e^{\hat{a}+\hat{b}_1 \times contato\ com\ TB + \hat{b}_2 \times raiox + \hat{b}_3 \times TBL + \hat{b}_4 \times faixa\ etaria}}{1 + e^{\hat{a}+\hat{b}_1 \times contato\ com\ TB + \hat{b}_2 \times raiox + \hat{b}_3 \times TBL + \hat{b}_4 \times faixa\ etaria}}, \qquad (1.1)$$

Onde P(PT positiva = 1) é a probabilidade de o paciente apresentar prova tuberculínica positiva indicando ILTB; $\hat{a}$ é o intercepto; $\hat{b}_1$, $\hat{b}_2$, $\hat{b}_3$, e $\hat{b}_4$ são coeficientes estimados das variáveis contato com tuberculose, raio-x, TBL e faixa etária. As variáveis que não foram significativas para o modelo estão no apêndice D.

A probabilidade estimada da variável resposta a partir de um conjunto de variáveis independentes (exemplo: x_1, x2, x3, x_4) conhecidas é obtida pela seguinte equação:

$$P(PT\ positiva = 1) = \frac{e^{\hat{\alpha}+\hat{b}_1 x_1 + \hat{b}_2 x_2 + \hat{b}_3 x_3 + \hat{b}_4 x_4}}{1 + e^{\hat{\alpha}+\hat{b}_1 x_1 + \hat{b}_2 x_2 + \hat{b}_3 x_3 + \hat{b}_4 x_4}}, \qquad (1.2)$$

Para o modelo utilizado, a probabilidade de um paciente ter PT+ indicando ILTB é dada pela seguinte equação:

$$P(PT\ positiva = 1) = \frac{e^{-5.94+0.53\times contato\ com\ TB\ +1.74\times raiox\ +2.27\times TBL\ +0.19...1.87\times faixa\ etaria}}{1+e^{-5.94+0.53\times contato\ com\ TB\ +1.74\times raiox\ +2.27\times TBL\ +0.19...1.87\times faixa\ etaria}}, \qquad (1.3)$$

Por exemplo, um paciente com faixa de idade de 30 a 39 anos que não apresentou alteração na radiografia de tórax e era contato de tuberculose, a probabilidade desse paciente ter PT+ indicando ILTB é dado pela equação:

$$(PT\ positiva = 1) = \frac{e^{-5.94+0.53*1+1.74\times 1\ +2.27x1\ +1.87\times 1}}{1+\ e^{-5.94+0.53*1+1.74\times 1\ +2.27x1+1.87\times 1}} = 61.54. \qquad (1.4)$$

Ou seja, este paciente tem 61.54 vezes mais risco de ter PT+ indicando ILTB.

Para testar a bondade dos métodos estatísticos utilizados, aplicaram-se os testes de ajuste *Person, Deviance e Hosmer-Lemeshow* (PENHA, 2002), como pode ser visto na tabela 25.

TABELA 01- Testes para verificar a validade do modelo: Person, Deviance e Hosmer-Lemeshow.

MÉTODO	QUI-QUADRADO	P-VALOR
Person	50.489	0.421
Deviance	59.997	0.192
Hosmer-Lemeshaw	10.302	0.271

Para avaliar a qualidade do ajuste do modelo estatístico utilizado, é testada a hipótese nula de que o ajuste dos dados é bom versus o ajuste sendo ruim a um nível de decisão a = 0.05. Como os níveis descritivos de todas as estatísticas de teste foram não significativos não se deve rejeitar a hipótese nula, podendo concluir que o modelo se ajustou aos dados. Se o nível descritivo fosse menor que o nível de decisão α, o teste rejeitaria a hipótese nula de um ajuste adequado.

3.7 RISCOS E BENEFÍCIOS

O presente trabalho ofereceu risco mínimo ao usuário tendo em vista que o procedimento mais complexo e com alguma invasão foi a administração intradérmica da PT, e não há relato nas literaturas sobre efeitos adversos capazes de causar grandes danos ao organismo. No máximo poderia ter ocorrido uma reação local maior que a comum, formação de flictena, com dor e prurido local, porém não houve rações adversas em nem um dos participantes. Os demais procedimentos restringiram-se ao preenchimento de questionários. Ressalta-se que o procedimento (PT) só foi executado mediante prescrição e indicação, não sendo criado nem um ambiente artificial de execução do exame apenas para atender aos fins da pesquisa; e ainda, que os dados foram tratados estatisticamente não havendo possibilidade de exposição dos usuários. Os resultados deste estudo trouxeram informações valiosas para o fortalecimento do uso da PT na identificação da ILTB como estratégia de combate à tuberculose ativa.

3.8 QUESTÕES ÉTICAS E LEGAIS

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem Magalhães Barata da UEPA, em 06.04.2011, sob o protocolo CAAE: 0002.0.321.000-11 (ANEXO A). Seguiu as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução 196/96 do CNS), observando, inclusive, os princípios de autonomia e não maleficência.

IV RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA

Na Tabela 2 e Figura 1 observa-se que do total de 328 pacientes submetidos à Prova Tuberculínica (PT) 59,76% apresentaram Prova Tuberculínica positiva (PT+) e 40,24% apresentaram Prova Tuberculínica negativa (PT-).

TABELA 02 - Freqüência e percentual do Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA

RENDIMENTO DA PT*	FREQUENCIA	%
Prova Tuberculínica positiva (PT+)	196	59,76
Prova Tuberculínica negativa (PT-)	132	40,24
TOTAL	**328**	**100**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
*PT: Prova Tuberculínica

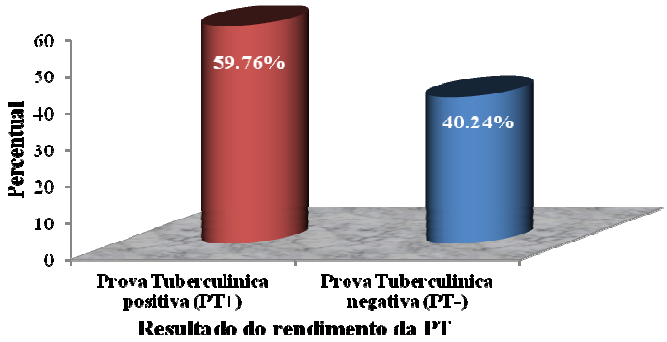

FIGURA 01- Percentual do Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA
FONTE: Protocolo de Pesquisa

Na Tabela 3 e a Figura 2 pode-se observar que do total de 196 pacientes que apresentaram PT+, 37 foram diagnosticados como tuberculose ativa (18,88%) e 159 foram diagnosticados como ILTB (81,12%).

TABELA 03 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, em relação à identificação de ILTB

RENDIMENTO DA PT (+)	FREQUENCIA	%
Infecção Latente	159	81.12
Doença Ativa	37	18.88
TOTAL	**196**	**100**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
*PT: Prova Tuberculínica

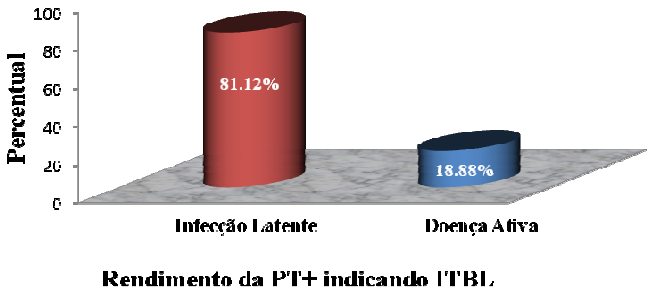

FIGURA 02. Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, em relação à identificação da ILTB
FONTE: Protocolo de Pesquisa

Na Tabela 4 pode-se observar que a maioria dos pacientes submetidos à Prova Tuberculínica foi do gênero feminino, porém, a PT+ foi mais frequente entre os homens com 62,31%. Pode-se observar também que o nível descritivo obtido para amostra estudada indicou que as variáveis "gênero" e "rendimento da PT" não se apresentaram associadas (*p-valor* = 0.503).

TABELA 04 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, segundo o gênero

GÊNERO	PROVA TUBERCULÍNICA				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
Masculino	81	62.31	49	37.69	130.00	100
Feminino	115	58.08	83	41.92	198.00	100
TOTAL	**196**	**59.76**	**132**	**40.24**	**328**	**100**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*Teste Qui-quadrado, P = 0.503; $\chi 2 = 7, 876$

Na Tabela 5 pode-se observar que dos 328 pacientes submetidos à Prova Tuberculínica 60 encontravam-se na faixa etária de 30 a 39 anos que foi a mais frequente. A faixa etária que concentrou os casos de PT+ foi a de 40 a 49 anos com 78,05%, porém, quando se observa apenas entre os usuários que foram PT+, a faixa etária mais acometida foi a de 30 a 39 anos. Pode-se observar também que o nível descritivo obtido para amostra estudada indica que as variáveis "faixa etária" e "rendimento da PT" se apresentaram associadas (*p-valor* = 0, 000).

TABELA 05 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, segundo a faixa etária

FAIXA ETÁRIA	**PROVA TUBERCULÍNICA**				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
0 a 4 anos	11	28.95	27	71.05	38	100
5 a 9 anos	11	40.74	16	59.26	27	100
10 a 14 anos	5	55.56	4	44.44	9	100
15 a 19 anos	20	71.43	8	28.57	28	100
20 a 29 anos	32	57.14	24	42.86	56	100
30 a 39 anos	42	70.00	18	30.00	60	100
40 a 49 anos	32	78.05	9	21.95	41	100
50 a 59 anos	20	57.14	15	42.86	35	100
60 anos e mais	23	67.65	11	32.35	34	100
TOTAL	**196**	**59.76**	**132**	**40.24**	**328**	**100**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*Teste Qui-quadrado, P = 0.000, $\chi 2 = 27, 352$

Na Tabela 6 pode-se observar que dos 328 pacientes submetidos à Prova Tuberculínica 128 têm escolaridade de 8 a 11 anos de estudos concluídos (39,02%). Entre os pacientes que apresentaram PT+ a maior escolaridade também foi de 8 a 11 anos (43,37%). Observa-se ainda que o nível descritivo obtido para amostra estudada indicou que as variáveis "escolaridade" e "rendimento da PT" não se apresentaram associadas (*p-valor* = 0.573).

TABELA 06 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, segundo a escolaridade (em anos de estudos concluídos)

ESCOLARIDADE (anos de estudos concluídos)	PROVA TUBERCULÍNICA				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
Não alfabetizado	6	3.06	4	3.03	10	3.05
1 a 3 anos	24	12.24	26	19.70	50	15.24
4 a 7 anos	42	21.43	23	17.42	65	19.82
8 a 11 anos	85	43.37	43	32.58	128	39.02
Maior que 12 anos	28	14.29	13	9.85	41	12.50
Não se aplica	11	5.61	23	17.42	34	10.37
TOTAL	**196**	**100.00**	**132**	**100.00**	**328**	**100.00**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*Teste Qui-quadrado, P = 0.573, $\chi 2 = 7, 725$

Na Tabela 7 observa-se que dos 328 pacientes submetidos à Prova Tuberculínica 206 declararam ter o domicílio constituído por 4 ou mais cômodos. Observa-se também que o nível descritivo obtido para amostra estudada indicou que as variáveis "tamanho do domicilio" e "rendimento da PT" não se apresentaram associadas (*p-valor* = 0.059).

TABELA 07 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, segundo tamanho do domicílio

TAMANHO DO DOMICÍLIO	PROVA TUBERCULÍNICA				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
1 a 3 cômodos	74	60.66	48	39.34	122.00	100
4 ou mais cômodos	122	59.22	84	40.78	206.00	100
TOTAL	**196**	**59.76**	**132**	**40.24**	**328**	**100**

FONTE: Protocolo de pesquisa dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*Teste Qui-quadrado, P = 0.059, $\chi 2 = 0.445$

Na Tabela 8 pode-se observar que 303(92.38%) pacientes submetidos à Prova Tuberculínica procederam da Região Metropolitana de Belém (RMB). Observa-se ainda que o

nível descritivo obtido para amostra estudada não indicou associação entre as variáveis "procedência" e "rendimento da PT" (*p-valor* = 0.155).

TABELA 08 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, segundo a procedência do paciente

PROCEDÊNCIA	PROVA TUBERCULÍNICA				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
RMB	183	60.40	120	39.60	303.00	100
Outros municípios	13	52.00	12	48.00	25.00	100
TOTAL	**196**	**59.76**	**132**	**40.24**	**328**	**100**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*RMB: Região Metropolitana de Belém
*Teste Exato de Fisher, P = 0.155

Na Tabela 9 pode-se observar que dos 328 pacientes submetidos à Prova Tuberculínica 187 apresentaram-se eutróficos (IMC normal), com intervalo de confiança [Média ± DP: 22,50 ± 5,85]. Observa-se também que o nível descritivo obtido para a amostra estudada indicou que as variáveis "estado nutricional" e "rendimento da PT" não se apresentaram associadas (*p-valor* = 0.683).

TABELA 09 - Rendimento da prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, segundo o estado nutricional a partir do IMC

Estado Nutricional a partir do IMC	PROVA TUBERCULÍNICA				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
Eutrófico	109	58.29	78	41.71	187	100
Desnutrido	18	69.23	8	30.77	26	100
Sobrepeso	46	63.01	27	36.99	73	100
Obeso	23	54.76	19	45.24	42	100
TOTAL	**196**	**59.76**	**132**	**40.24**	**328**	**100**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*IMC: Índice de Massa Corpórea
*Teste Qui-quadrado, P = 0.683, $\chi 2 = 1.896$

Na Tabela 10 observa-se que a maioria dos pacientes submetidos à Prova Tuberculínica não é etilista e destes, 59% apresentaram Prova Tuberculínica positiva. Quando se observa

apenas entre os etilistas, a maioria também foi PT+, porém com um percentual maior (71%). Mas, o nível descritivo obtido para amostra estudada não indicou associação entre as variáveis "etilismo" e "rendimento da PT" (*p-valor* = 0.307).

TABELA 10 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 01 de outubro de 2011- Belém-PA, segundo a condição de etilista

ETILISTA	PROVA TUBERCULÍNICA				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
Sim	5	71.43	2	28.57	7	100
Não	191	59.50	130	40.50	321	100
TOTAL	**196**	**59.76**	**132**	**40.24**	**328**	**100**

FONTE: Protocolo de pesquisa dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*Teste Exato de Fisher, P = 0.307

Na Tabela 11 pode-se observar que dos 328 pacientes submetidos à Prova Tuberculínica 248 tomaram vacina BCG há dois anos ou mais (76%), sendo que para os casos que apresentaram (PT+) observou-se 143 usuários vacinados com BCG há 2 anos ou mais (72,96%). Pode-se observar também que o nível descritivo obtido para amostra estudada indicou que as variáveis "tempo de vacinação prévia com BCG" e "rendimento da PT" não se apresentaram associadas (*p-valor* = 0.229).

TABELA 11 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, relacionado ao tempo de vacinação prévia com BCG

TEMPO DE VACINAÇÃO PRÉVIA COM BCG	PROVA TUBERCULÍNICA				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
Há menos de 2 anos	50	25,51	27	20,45	77	23
Há 2 anos ou mais	143	72,96	105	79,55	248	76
Não vacinado	-	-	-	-	-	-
Ignorado	3	1,53	-	-	3	1
TOTAL	**196**	**100.00**	**132**	**100.00**	**328**	**100.00**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*Teste Qui-quadrado, P = 0.229, $\chi 2 = 3, 3$

Na Tabela 12 pode se observar que dos 328 pacientes submetidos à Prova Tuberculínica constatou-se cicatriz de BCG em 237 (72%), sendo que entre aqueles que apresentaram (PT+) observou-se que 141 pacientes apresentavam cicatriz vacinal (71,94%). Observa-se também que

o nível descritivo obtido para amostra estudada não indicou associação entre as variáveis "presença de cicatriz de BCG" e "rendimento da PT" (*p-valor* = 0.536).

TABELA 12 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, relacionado à presença de cicatriz de BCG

PRESENÇA DE CICATRIZ DE BCG	PROVA TUBERCULÍNICA				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
Sim	141	71.94	96	72.73	237.00	72
Não	55	28.06	36	27.27	91.00	28
TOTAL	**196**	**100.00**	**132**	**100.00**	**328**	**100.00**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*Teste Exato de Fisher, P = 0.536

Na Tabela 13 pode-se observar que dos 328 pacientes submetidos à Prova Tuberculínica 7 haviam se vacinado recentemente com vacina de vírus vivo (2%); entre os que apresentaram (PT+) observou-se 4 pacientes vacinados recentemente com vacina de vírus vivo (2,04%). Observa também que o nível descritivo obtido para amostra estudada indicou que as variáveis "vacinação recente com vacina de vírus vivo" e "rendimento da PT" não se apresentaram associadas (*p-valor* = 0.413).

TABELA 13 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, relacionado à vacinação recente com vacina de vírus vivo

VACINAÇÃO RECENTE COM VACINA DE VIRUS VIVO	PROVA TUBERCULÍNICA				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
Sim	4	2.04	3	2.27	7	2
Não	192	97.96	129	97.73	321	98
TOTAL	**196**	**100**	**132**	**100**	**328**	**100**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*Teste Exato de Fisher, P = 0.413

Na Figura 3 e Tabela 14 pode-se observar que as doenças imunossupressoras mais frequentes foram as infecções (8,54%), seguida pelo diabetes e HIV com 5,49% e 3,66%, respectivamente. Assim, pode-se observar que a variável "doenças imunossupressoras" não exerceu influência estatisticamente significante em relação ao rendimento da PT, pois todas apresentaram *p-valor* maior que 0.05.

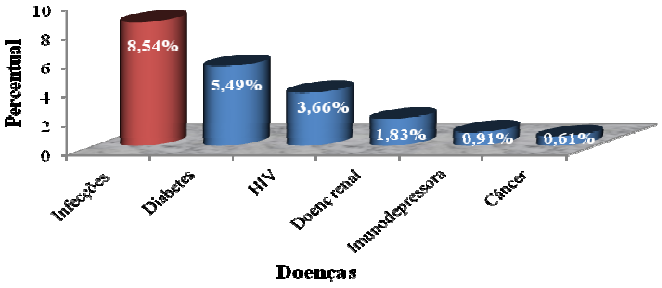

FIGURA 03 - Percentual das doenças dos pacientes submetidos a Prova Tuberculínica do CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA
FONTE: Protocolo de Pesquisa

TABELA 14 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, relacionado à presença de doenças imunossupressoras

DOENÇAS	PROVA TUBERCULÍNICA				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
Infecções	12	3.66	16	4.88	28	8.54
Diabetes	13	3.96	5	1.52	18	5.49
HIV	5	1.52	7	2.13	12	3.66
Doença renal	5	1.52	1	0.30	6	1.83
Outras doenças	2	0.61	1	0.30	3	0.91
Câncer	2	0.61	0	0.00	2	0.61

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
Nível de Significância: (Infecções: 0.440), (Diabetes: 0.183), (HIV: 0.059), (Doença Renal: 0.384), (Imunodepressora: 0.702), (Câncer: 0.298)

Na Tabela 15 observa-se que 2 dos pacientes submetidos à Prova Tuberculínica já haviam previamente adoecido de tuberculose, ou seja, 1% do total. Assim, pode-se observar ainda que o nível descritivo obtido para amostra estudada não indicou associação entre as variáveis "adoecimento prévio de TB" e "rendimento da PT" (*p-valor* = 0.298).

TABELA 15 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 01 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, relacionado ao adoecimento prévio de TB

ADOECIMENTO PREVIO DE TB	PROVA TUBERCULÍNICA				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
Sim	2	1.02	0	0.00	2	1
Não	194	98.98	132	100.00	326	199
TOTAL	**196**	**100**	**132**	**100**	**328**	**200**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*Teste Exato de Fisher, P = 0.298

Na Tabela 16 pode-se observar que dos 328 pacientes submetidos à Prova Tuberculínica 208 eram contato de tuberculose (63%). Destes, 134 foram PT+ correspondendo a 68,37%. Pode-se observar também que o nível descritivo obtido para amostra estudada indicou que as variáveis "contato de tuberculose" e "rendimento da PT" se apresentaram fortemente associadas (*p-valor* = 0.001).

TABELA 16 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, relacionado à condição de contato de tuberculose

CONTATO DE TUBERCULOSE	PROVA TUBERCULÍNICA				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
Sim	134	68.37	74	56.06	208	63
Não	62	31.63	58	43.94	120	37
TOTAL	**196**	**100**	**132**	**100**	**328**	**100**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*Teste Exato de Fisher, P = 0.001

Na Tabela 17 pode-se observar que dos 328 pacientes submetidos à Prova Tuberculínica 30 faziam uso de medicamento imunossupressor (9%) e, entre estes o rendimento da PT foi de 6,63%. Observa-se também que o nível descritivo obtido para amostra estudada não indicou associação entre as variáveis "uso de medicamento imunossupressor" e "rendimento da PT" (*p-valor* = 0.065).

TABELA 17 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, relacionado ao uso de medicamento imunossupressor

USO DE MEDICAMENTO IMUNOSSUPRESSOR	PROVA TUBERCULÍNICA				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
Sim	13	6.63	17	12.88	30	9
Não	183	93.37	115	87.12	298	91
TOTAL	**196**	**100**	**132**	**100**	**328**	**100**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*Teste Exato de Fisher, P = 0.065

Na Tabela 18 e na figura 4 observa-se que dos 328 pacientes submetidos à Prova Tuberculínica 16 eram profissionais de saúde (5%), porém dentre estes 50% apresentaram PT+. Pode-se observar também que o nível descritivo obtido para a amostra estudada não indicou associação entre as variáveis "profissional de saúde" e "rendimento da PT" (*p-valor* = 0.354).

TABELA 18 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, relacionado à condição de profissional de saúde

PROFISSIONAL DE SAÚDE	PROVA TUBERCULÍNICA				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
Sim	8	4.08	8	6.06	16	5
Não	188	95.92	124	93.94	312	95
TOTAL	**196**	**100**	**132**	**100**	**328**	**100**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*Teste Exato de Fisher, P = 0.354

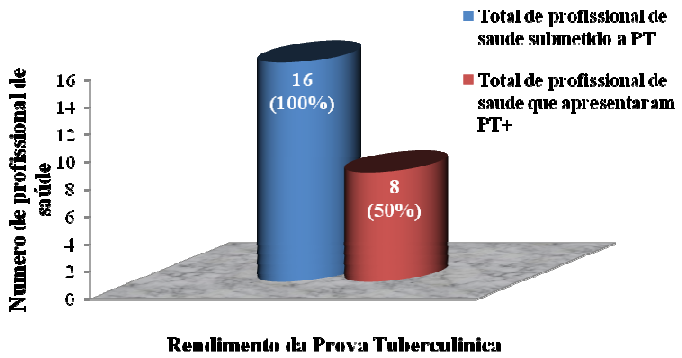

FIGURA 04. Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, relacionado à condição de profissional de saúde
FONTE: Protocolo de Pesquisa

Na Tabela 19 pode-se observar que dos 328 pacientes submetidos à Prova Tuberculínica 42 apresentaram alteração na radiografia de tórax (13%) e 233 não apresentaram (71%). Entre aqueles que foram PT+ 39 apresentaram alteração (19,90%) e 150 não apresentaram alteração na radiografia de tórax (76,53%). Observa-se também que o nível descritivo obtido para a amostra estudada indicou associação entre as variáveis "radiografia de tórax" e "rendimento da PT" (*p-valor* = 0.002).

TABELA 19 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, relacionado à alteração na radiografia de tórax

RADIOGRAFIA DE TÓRAX	PROVA TUBERCULÍNICA				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
Com alteração	39	19.90	3	2.27	42	13
Sem alteração	150	76.53	83	62.88	233	71
Não realizado	7	3.57	46	34.85	53	16
TOTAL	**196**	**100**	**132**	**100**	**328**	**100**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*Teste Qui-quadrado, P = 0.002, $\chi 2 = 22, 354$

Na Tabela 20 observa-se que dos 328 pacientes submetidos à Prova Tuberculínica 12 foram BAAR positivo (4%), sendo todos PT+ e, 221 pacientes não realizaram a baciloscopia do escarro (67%). Pode-se observar também que o nível descritivo obtido para a amostra estudada não indicou associação entre as variáveis "baciloscopia de escarro" e "rendimento da PT" (*p-valor* = 0.132).

TABELA 20 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, relacionado à realização de baciloscopia de escarro

BACILOSCOPIA DE ESCARRO	PROVA TUBERCULÍNICA				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
BAAR positivo	12	6.12	0	0.00	12	4
BAAR negativo	59	30.10	36	27.27	95	29
Não realizado	125	63.78	96	72.73	221	67
TOTAL	**196**	**100**	**132**	**100**	**328**	**100**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*Teste Qui-quadrado, P = 0.132, $\chi 2 = 20, 772$

Na Tabela 21 pode-se observar que dos 328 pacientes submetidos à Prova Tuberculínica 16 foram submetidos a outros exames (5%), sendo que entre os que apresentaram PT+, 14 apresentaram alteração (7,14%) e 5 (2,55%) não apresentaram, como demonstra a figura 5 (abaixo). O nível descritivo obtido para a amostra estudada não indicou associação entre as variáveis "outros exames" e "rendimento da PT" (*p-valor* = 0.834).

TABELA 21 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, relacionado à realização e alteração em outros exames

OUTROS EXAMES ALTERADOS	PROVA TUBERCULÍNICA				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
Sim	14	7.14	2	1.52	16	5
Não	5	2.55	4	3.03	9	3
Não realizado	177	90.31	126	95.45	303	92.38
TOTAL	**196**	**100**	**132**	**100**	**328**	**100**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*Teste Qui-quadrado, P = 0.834, $\chi 2 = 3, 234$

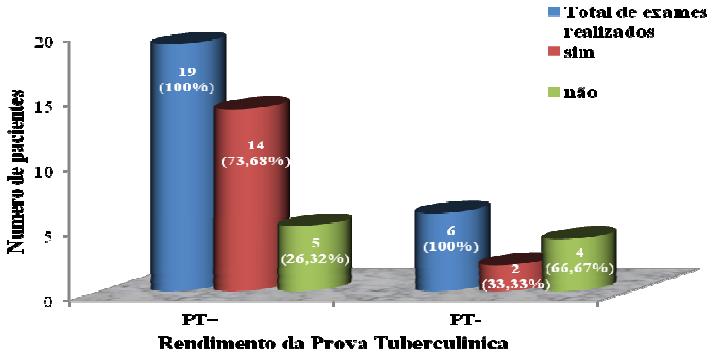

FIGURA 05. Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, relacionado à realização e alteração em outros exames
FONTE: Protocolo de Pesquisa

Na Tabela 22 pode-se observar que dos 328 pacientes submetidos à Prova Tuberculínica em 185 a indicação foi ser contato de tuberculose (56%), sendo que dentre os que apresentaram PT+ 60,20% eram contatos de TB. O nível descritivo obtido para a amostra estudada não indicou associação entre as variáveis "indicação da PT" e "rendimento da PT" (*p-valor* = 0.077).

TABELA 22 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, relacionado à indicação da PT

INDICAÇÃO DA PT	**PROVA TUBERCULÍNICA**				**TOTAL**	
	PT+		**PT-**			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
Conversão de BCG	0	0.00	2	1.52	2	1
Contato de Tuberculose	118	60.20	67	50.76	185	56
Doença Imunodepressora	13	6.63	18	13.64	31	9
Investigação Diagnóstica	24	12.24	12	9.09	36	11
Profissional de saúde	5	2.55	2	1.52	7	2
S.R.	36	18.37	31	23.48	67	20
TOTAL	**196**	**100**	**132**	**100**	**328**	**100**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*Teste Qui-quadrado, P = 0.077, $\chi 2 = 2, 978$

Na Tabela 23 pode-se observar que dos 328 pacientes submetidos à Prova Tuberculínica 159 apresentaram PT+ indicando ILTB (81,12%). O nível descritivo obtido para a amostra estudada indicou forte associação entre as variáveis "diagnóstico de ILTB" e "rendimento da PT" (*p-valor* = 0.001).

TABELA 23 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 31 de outubro de 2011- Belém-PA, relacionado ao diagnóstico de ILTB

DIAGNÓSTICO DE ILTB	PROVA TUBERCULÍNICA				TOTAL	
	PT+		PT-			
	Quantidade	%	Quantidade	%	Quantidade	%
Sim	159	81.12	0	0.00	159	48
Não	37	18.88	132	100.00	169	52
TOTAL	**196**	**100**	**132**	**100**	**328**	**100**

FONTE: Protocolo de pesquisa, dezembro/2011
PT+: Prova Tuberculínica positiva; PT-: Prova Tuberculínica negativa
*Teste Exato de Fisher, P = 0.001

Na Tabela 24 pode-se observar que dos 328 usuários submetidos à Prova Tuberculínica 129 foram negativos para ILTB (39,33%), seguido de 126 casos de ILTB com indicação de tratamento (38,41%). O nível descritivo obtido para a amostra estudada indicou associação entre as variáveis "conclusão diagnóstica" e "rendimento da PT" (*p-valor* = 0.024).

TABELA 24 - Rendimento da Prova Tuberculínica dos pacientes atendidos no CSE/Marco, no período de 04 de abril a 01 de outubro de 2011- Belém-PA, relacionado à conclusão diagnóstica

CONCLUSÃO DIAGNÓSTICA	QUANTIDADE	%
ILTB com indicação de tratamento	126	38,41
ILTB sem indicação de tratamento	22	6,71
TB ativa	50	15,24
Negativa para ILTB	129	39,33
Sem seguimento	1	0,30
TOTAL	**328**	**100,00**

FONTE: Protocolo de pesquisa.
*Teste Qui-quadrado, P = 0.024, $\chi 2 = 33, 201$

4.2 APLICAÇÃO DA REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA DICOTÔMICA

Na amostra estudada foram encontrados 196 casos de pacientes que apresentaram Prova Tuberculínica positiva (PT+), sendo que destes, 159 foram diagnosticado como ILTB e 37 como TB ativa.

Na construção do modelo de Regressão Logística foram utilizados os 159 pacientes que apresentaram PT+ indicando ILTB e foram excluídos os 37 casos diagnosticados como doença

ativa, por não estarem relacionados à intenção do estudo e por se comportarem como variável de confundimento. A variável conclusão diagnóstica foi excluída do modelo porque a Regressão não confirmou a associação.

A Tabela 25 mostra os valores estimados dos coeficientes, que foram utilizados para especificar o modelo, o erro-padrão dos coeficientes e os respectivos níveis descritivos. Mostra ainda a razão de chances (Odds Ratio) com seu respectivo intervalo de confiança para $\alpha = 0.05$ (L.I – Limite Inferior e L.S – Limite Superior).

TABELA 25 - Estatísticas Resultantes da Regressão Logística Múltipla Dicotômica com quatro variáveis independentes

Variáveis	Coeficientes	Erro Padrão	P	Razão de Chances	IC 95%	
					LI	LS
Constante	-5.94	0.18	0.023	-	-	-
Contato de Tuberculose	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	0.53	0.23	0.028	1.71	1.07	2.68
Radiografia de tórax	-	-	-	-	-	-
Não realizado*	-	-	-	-	-	-
Sem alteração	1.74	0.19	0.002	1.55	0.02	2.34
Com alteração	0.07	0.39	0.004	1.27	0.02	2.97
ILTB						
Negativa*	-	-	-	-	-	-
Positiva	2.27	0.40	0.001	2.82	0.17	4.27
Faixa etária	-	-	-	-	-	-
0 a 4 anos	0.97	0.32	0.011	1.33	0.12	1.32
5 a 9 anos	0.55	0.42	0.014	1.24	0.02	1.35
10 a 14 anos*	-	-	-	-	-	-
15 a 19 anos	0.77	0.39	0.022	1.27	0.31	1.37
20 a 29 anos	1.18	0.32	0.002	1.31	0.20	2.01
30 a 39 anos	1.87	0.36	0.004	1.52	0.31	2.54
40 a 49 anos	0.93	0.40	0.034	1.41	0.44	1.45
50 a 59 anos	0.87	0.59	0.012	1.49	0.18	2.07
Acima de 60 anos	0.99	0.65	0.034	1.47	0.08	2.72

Nota: * Representam as categorias de referencia da variável
LI: limite inferior; LS: limite superior

Os resultados apresentados na Tabela 25 mostraram que pessoas que foram contato de tuberculose tiveram 71 vezes mais chance de apresentar PT+ indicando ILTB em relação a um usuário que não tenha tido contato com tuberculose, considerando as demais variáveis constantes. Usuários que não apresentaram alteração na radiografia de tórax tiveram 55 vezes mais chance de apresentar PT+ indicando ILTB em relação a um com alteração na radiografia de tórax, considerando as demais variáveis constantes. Usuários que foram identificados com ILTB

tiveram 82 vezes mais chance da PT+ indicar ILTB em relação a um sem este diagnóstico. Pessoas com idade entre 5 a 9 anos tiveram 24 vezes mais chance de apresentar PT+ indicando ILTB em relação aos de 10 a 14 anos, considerando esta categoria e as demais variáveis constantes. Enquanto que usuários com idade de 00 a 04 anos tiveram 33 vezes mais chance apresentar PT+ indicando ILTB em relação aos com 10 a 14 anos, considerando esta categoria e as demais variáveis constantes. Aplicando-se a mesma análise para as demais categorias.

Também foi avaliada a probabilidade de um usuário com as características que influenciaram no rendimento da PT, associadas, apresentarem PT+ indicando ILTB conforme tabela abaixo.

TABELA 26 - Probabilidade de um usuário ter PT+ indicando ILTB quando for contato de TB sem alteração na radiografia de tórax e de acordo com a faixa etária

FAIXA ETARIA	PROBABILIADE
0 a 4 anos	39.41
5 a 9 anos	29.94
10 a 14 anos*	19.23
15 a 19 anos	31.75
20 a 29 anos	37.05
30 a 39 anos	61.54
40 a 49 anos	37.31
50 a 59 anos	38.46
Acima de 60 anos	41.23

V DISCUSSÃO

Em pleno século XXI a investigação e o diagnóstico da ILTB, extremamente importantes ao controle da tuberculose, continuam como um desafio para os serviços públicos de saúde devido à escassez de métodos, que sejam seguro, de fácil aplicabilidade e baixo custo; limitando-se a um método bastante antigo, a PT, que permanece como o melhor método disponível, mesmo apresentando entre outras limitações, a impossibilidade de diferenciar uma situação de infecção pelo *M. tuberculosis* de um adoecimento por tuberculose (BOMBARDA, 2008; DUARTE, 2009; KEANE, et al, 2008; PAI et al, 2007).

Este estudo somou-se ao demais no intuito de ampliar os conhecimentos sobre a prova, analisando, sobretudo, seu rendimento e os fatores que contribuem para sua limitação a fim de encontrar alternativas que aperfeiçoem sua utilização. Trabalhou-se com uma amostra de 328 usuários que foram ao CSE Marco para realização da PT; destes, conforme visto na tabela 2 e figura 1, 196 foram reatores à PT constituindo um rendimento geral de 59,76%; que embora seja superior a frequência mundial média de PT+ que é de 30% (CORANTE et al, 1999; LALVANI et al, 2001; FLYNN et al, 2003), está abaixo do encontrado em vários estudos como o realizado por Berkel (2005) incluindo 312 doentes e 2848 indivíduos saudáveis cujo rendimento foi de 95,4% com um ponto de corte de 10 mm e de 79,8% quando o ponto de corte foi aumentado para 15 mm; para Brito et al. (2006) o rendimento da PT varia entre 70 a 85%; para Wright et al. (1995) varia entre 96% na população em geral, 59% nos portadores do HIV a 50% nos acometidos por TB disseminada e, para Duarte (2005) encontra-se em torno daquele apresentado por doentes de TB em fase de estabilização da doença após o início do tratamento que é de 95%. Talvez a diferença para menos encontrada neste estudo deva-se à diversidade das indicações e ao fato de ter sido direcionado aos usuários com possibilidade de infecção pelo *M. tuberculosis* e não aos doentes de TB, o que pode ter aumentado a possibilidade de PT negativa por real ausência de infecção pelo *M. tuberculosis*, associada às indicações equivocadas decorrentes da dificuldade de entendimento da PT por parte dos profissionais atuantes na área (LEE, 1998; CHADHA, 2001); pois constatou-se um rendimento menor mesmo utilizando um ponto de corte de 5 mm, inferior ao estabelecido pelos estudos citados, por ser este o atualmente preconizado pelo Programa Nacional de Controle da TB no Brasil (BRASIL, 2011a), o qual baseia-se em

estudos como o de Cailleaux et al. (2009) que estabeleceram um ponto de corte de 5 mm como seguro mesmo em regiões com alta prevalência de TB, ou seja, com prevalência superior a 10% (BERKEL et al, 2005) que é o caso da nossa região. Entendendo-se que se limitou o máximo possível as possibilidades de falhas técnicas na aplicação e leitura da prova durante o estudo, por ter sido realizada por profissional habilitada, sendo confirmado por profissional de referência na técnica sempre que surgiu alguma dúvida (BRASIL, 2011b; CHADHA, 2001), não se pode excluir a possibilidade deste fato relacionar-se com a anergia que muitos possuem em relação à PT mesmo na ausência de imunossupressão importante, principalmente as crianças e os idosos devido as peculiaridades em seus sistemas imunológicos (LEE, 1998; AMERICAN THORACIC SOCIET, 2000; GARDAM et al, 2003; SZTAJNBOK et al, 2009).

Entretanto, ao analisar apenas a PT+ com vistas ao seu rendimento indicando ILTB, percebeu-se um salto importante; pois conforme visto na tabela 3 e figura 2, das 196 PT+, 159 (81,12%) foram ILTB e 37 (18.88%) apresentaram Tb ativa, e, apesar do estudo ter utilizado apenas a PT para a identificação da ILTB, nem uma foi atribuída a infecções por outras micobactérias ou vacinação com BCG, considerando o contexto epidemiológico obtido através da anamnese. Essa forte associação também pode claramente ser visualizada na tabela 23 com a constatação de um *p-valor* de 0.001, confirmando a importância da PT na identificação da ILTB, sua principal indicação (CONDE et al, 2009; BRASIL, 2011 a; DUARTE, 2009; PINHEIRO, 2009) como também foi constatado no estudo de Amarante et al. (1999). E, como todas as PT + estavam relacionadas à presença do *M. tuberculosis* no organismo na forma de infecção ou doença, apesar da limitação de não ter sido utilizado outro teste confirmatório, porém considerando o contexto epidemiológico, o estudo reforçou a validade do ponto de corte de 5 mm na identificação dos infectados pelo bacilo mesmo em regiões com presença de micobactérias ambientais e alta cobertura de BCG.

Segundo Brito et al. (2006), todo indivíduo com PT+ deve realizar radiografia de tórax e ser avaliado pelo médico. Neste estudo, o rendimento da PT+ indicando ILTB foi confirmado através da realização da radiografia de tórax, baciloscopia do escarro quando possível e, quando houve alteração na radiografia de tórax foi realizado outro exame para descartar a possibilidade de doença sendo , na maioria dos casos, a tomografia computadorizada (TC) de tórax. A variável radiografia de tórax (Tabela 19) apresentou-se fortemente associada ao rendimento da PT (*p-*

valor de 0, 002), com 76% das radiografias realizadas em usuários com PT+ não apresentando alteração, que é o resultado esperado na investigação da ILTB (BOMBARDA et al, 2008; CONDE et al, 2009; BRASIL, 2011a); e, dentre as que apresentaram-se alteradas (19%) apenas 02 eram de usuários que confirmaram ILTB através de outros exames como a TC de tórax, os demais eram de pessoas que confirmaram adoecimento por TB (37) conforme visto anteriormente na Tabela 03. Resultado semelhante em relação a radiografia de tórax normal ou sem alteração confirmando ILTB, foi encontrado por Pedrozo et al. (2010) que obtiveram 100% de radiografias de tórax normal em acometidos por ILTB. Quanto à baciloscopia do escarro (Tabela 20), o *p-valor* foi de 0, 132 não constatando associação entre este exame e o rendimento da PT indicando ILTB como é de se esperar, haja vista tratar-se de um exame confirmatório de TB ativa (BRASIL, 2011a), e não houve nenhum usuário com PT- que fosse BAAR +, que é uma situação menos comum, pois ocorre apenas quando o usuário com TB ativa encontra-se com sua imunidade bastante comprometida, nesse caso até a baciloscopia poderá ser negativa como acontece com os portadores do HIV (BRASIL, 2011a; WHO, 2008). Em relação à presença de alteração em outros exames (Tabela 21), o resultado mostrou-se coerente quando não apresentou associação com o rendimento da PT+ indicando ILTB (*p-valor* de 0, 834), pois dentre os com PT + a maioria que apresentou alteração estava com TB ativa, uma vez que, como vimos antes, entre os usuários com alteração na radiografia de tórax em apenas 02 foi confirmado ILTB justamente por não ter sido constatada alteração sugestiva de doença nos outros exames; e, entre os que apresentaram PT- apenas 1,52% apresentaram TC de tórax alterada.

Dentre os usuários que constituíram a amostra, 198 (60,36%) eram do gênero feminino, sendo que dentre os que apresentaram PT+ 81 (62,31%) eram do gênero masculino (tabela 04), entretanto o estudo não constatou associação entre o Rendimento da PT e o Gênero (*p-valor* de 0.503). Quanto a idade (tabela 05), 60 (18,30%) encontravam-se na faixa etária dos 30 a 39 anos, seguida pela faixa etária dos 20 a 29 anos com 56 usuários (17,10%), 38 (11,59%) eram crianças menores de 5 anos e, 34 (10,36%) tinham 60 anos ou mais; entre aqueles com PT+, a maior ocorrência foi na faixa etária dos 30 a 39 anos com 42 PT+ (21,42%), seguida das faixas etárias dos 20 a 29 anos e dos 40 a 49 anos ambas com 32 PT+ (16,32%), os usuários com 60 anos ou mais apresentaram 23 PT+ (11,73%) e os menores de 5 anos 11 (5,61%). Não foram encontrados estudos associando o risco de infecção pelo *M. tuberculosis* ao gênero e a idade, pois a

suscetibilidade à infecção é universal e independe destas características (BRASIL, 2011a; CONDE, 2009; BOMBARDA, 2008; PINHEIRO, 2009). Apesar que de todos os infectados, de 5 a 10% têm risco de desenvolver a doença em qualquer fase da vida, existem grupos etários que por características peculiares esse risco é maior, como entre os menores de 05 anos, adolescentes, adultos jovens e os idosos; por isso devem ser priorizados na investigação da ILTB com vistas à prevenção da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; BRASIL, 2011a; CONDE et al, 2009; PINEDA et al, 2004). Neste estudo foi constatado associação entre o rendimento da PT e a faixa etária (*p-valor* de 0.000), sendo que a PT+ foi predominante no grupo dos adultos jovens seguido pelos idosos e crianças menores de 5 anos, respectivamente, porém quando somamos os menores de 15 anos constatamos 13,85% de infectados, superando os idosos, um valor significativo devido o grande risco de adoecimento, que apesar do limitado conhecimento da situação epidemiológica nesse grupo, é em torno de 10% de todos os casos de TB (NELSON et al, 2004). Quando analisou-se o rendimento da PT na mesma faixa etária, verificou-se que o melhor rendimento também foi no grupo dos adultos (78%), nos adolescentes e idosos o rendimento variou entre 55 e 67%, semelhante ao rendimento geral do estudo e do relatado nas literaturas (DUARTE, 2009), porém entre as crianças, especialmente os menores de 5 anos o rendimento foi muito abaixo (28,95%) como o demonstrado por alguns estudos anteriores, o que pode ser explicado pela imaturidade imunológica frequente nesse grupo (LEE, 1998; CONDE, 2009; FEJA et al, 2005; LEWINSON et al, 2004; LALVANI et al, 2007) que muitas vezes, mesmo doentes por tuberculose não reagem à tuberculina (VALEJO, 1994;). Vale ressaltar que em vários estudos, como o de Oliveira et al. (2000), o rendimento da PT em crianças foi alto, em torno de 70 a 85%; no de David et al. (2000) foi constatado um rendimento de aproximadamente 81,4%; e, no de Caldeira et al. (2004) foi de 59,8%; talvez essa diferença esteja relacionada, principalmente às características das crianças estudadas que no primeiro eram crianças doentes por tuberculose e não apenas infectadas, no segundo e terceiro todas as crianças eram contatos de TB, enquanto que neste estudo as indicações para a PT foram bem diversificadas, e a investigação diagnóstica teve um percentual baixo de ocorrências, aumentando as chances de realmente não estarem infectadas, porém nesse aspecto o estudo foi limitado pela impossibilidade de confirmar a não infecção.

Em relação à escolaridade (tabela 06), 128 usuários (39,02%) possuíam entre 08 a 11 anos concluídos de estudo e 10 (3,05%) não eram alfabetizados; entre os com PT+, 85 (43,37%)

possuíam entre 08 a 11 anos, 42 (21,43%) entre 04 e 07 anos, 28 (14,29%) mais de 12 anos de estudos e apenas 06 (3,06%) não eram alfabetizados, sugerindo que a menor escolaridade, característica das pessoas com menores condições socioeconômicas e relacionadas ao maior adoecimento (FERREIRA FILHO, 1999; HIJAR, 2005; CARDOSO et al, 2006), neste estudo não estava relacionada ao maior risco de infecção e não influenciou no rendimento da PT pois o *p-valor* foi de 0.573, porém não encontraram-se estudos prévios que pudessem fortalecer ou refutar essa conclusão.

Quanto à procedência (tabela 08), 303 usuários (92,38%) eram de Belém e Região Metropolitana e 25 (7,62%) de outros municípios; em relação aos com PT+ também prevaleceram os procedentes de Belém e Região Metropolitana com 183 (93,36%), situação esperada em virtude da localização privilegiada do local do estudo e do fato de funcionar como referência para a realização da PT, além da alta prevalência de tuberculose doença em Belém e região metropolitana, responsáveis por cerca de 50% dos casos no estado do Pará (DATASUS, 2010) e, consequentemente, por um alto número de infectados pelo *M. tuberculosis*, ratificando a necessidade de reduzir o máximo possível esse reservatório para um efetivo controle da TB ativa (RICHELDI, 2006) no Estado.

O estudo não demonstrou associação entre o tamanho do domicílio e o rendimento da PT, pois o *p-valor* foi 0.059 (tabela 7), porém o resultado de 37,76% dos domicílios com PT+ possuírem entre 01 e 03 cômodos tem importância clínica dado o fato de que ambientes pequenos e abafados constituem fatores de risco para a infecção pelo *M. tuberculosis* (SANT' ANNA, 2001; BRASIL, 2011a).

O estado nutricional geral dos usuários não se caracterizou como fator de risco para PT+ pois o *p-valor* foi de 0.683 (tabela 09), porém analisando apenas aqueles que apresentaram PT+, constatou-se que o menor rendimento foi entre os desnutridos (18 pessoas ou 9,18%) e o melhor rendimento foi entre os eutróficos (109 pessoas ou 55,61%), podendo indicar que o rendimento da PT em pessoas desnutridas pode ser comprometido em virtude da debilidade imunológica que estas frequentemente apresentam (SZTAJNBOK et al, 2009; NATAL, 2000; SILVA et al, 2010).

A condição de etilista também não se mostrou associada ao rendimento da PT neste estudo (*p-valor* de 0.307) (tabela 10), talvez pelo número pequeno de etilistas que participaram do mesmo, mas ainda assim, entre os etilistas 71,43% apresentaram PT+ reforçando esse

comportamento como fator de risco para a infecção e desenvolvimento da tuberculose (FERREIRA FILHO, 1999; BRASIL, 2002; CARDOSO et al, 2006).

As variáveis tempo de vacinação prévia com BCG e presença de cicatriz de BCG (tabelas 11 e 12, respectivamente), não influenciaram no rendimento da PT já que apresentaram *p-valor* de 0.229 e 0.536, respectivamente. Provavelmente porque a maioria era vacinada com BCG há mais de 02 anos (76%), quando a possibilidade de falsos positivos decorrentes da vacina diminui sensivelmente (CONDE et al, 2009; PAI et al, 2008; DAVID et al, 2000; SARINHO et al, 1994; STARKE, 1994; AGUIAR FILHO et al, 1993). No estudo de Sarinho (1994) não houve diferença significativa na resposta à PT entre as crianças vacinadas com BCG das não vacinadas. E, há quem afirme que embora possa haver alteração em uma PT realizada em um indivíduo vacinado com BCG, não existe associação desse resultado com a imunidade conferida pela vacinação (BRITO et al, 2006). A não influência pode ser devido ao fato do estudo ter ocorrido em região com alta prevalência de TB, o que aumenta o valor preditivo positivo da prova (DUARTE, 2009; BERKEL et al, 2005). Uma das limitações do estudo em relação a estas variáveis foi o fato de não proporcionar análise detalhada relacionando a idade da criança e o tamanho da enduração ao rendimento da PT, muito utilizado em outros estudos para diferenciar uma resposta à PT relacionada à BCG de uma realmente produzida pela exposição natural ao *M. tuberculosis* (ARANTES, 1992; STARK, 2003; ROSOV, 2000). Vale a pena ressaltar a importância da PT na avaliação prévia à vacinação com BCG, uma vez que permitirá que se previnam complicações ocasionadas pela preexistência de resposta imune aos antígenos micobacterianos, definindo que só deverão ser vacinadas com BCG crianças menores de 05 anos com PT não reatora, ou seja, no Brasil aquelas com PT menor que 05mm (BRASIL, 2011b; ARNADOTTIR et al, 1996; DUARTE, 2009).

A vacinação recente com vírus vivo (tabela 13), considerada como causa de falsos negativos por competir com a resposta imune (BRITO et al, 2006; BRASIL, 2011b) não influenciou o rendimento da PT neste estudo (*p-valor* e 0.413), provavelmente em decorrência do pequeno número de usuários com esta característica (2%) insuficiente para produzir algum impacto.

O percentual de doença imunossupressora foi pequeno na amostra estudada (Figura 03) e no geral, elas não apresentaram associação com o rendimento da PT, pois todas apresentaram *p-valor* superior a 0.05 (tabela 14); lembrando que neste estudo o rendimento da PT foi considerado

como a PT+ indicando ILTB. Esta situação é esperada devido o caráter imunossupressor que tais doenças possuem, diretamente provocado por sua patogenia ou, indiretamente em decorrência dos tratamentos, e por isso prejudicam o rendimento da PT com grande risco de provocar falsos negativos, pois a PT é um teste que, assim como o maior risco para o desenvolvimento da TB, depende da imunidade celular contra o *M. tuberculosis* (BRASIL, 2011a; SILVA et al, 2010; GUTIERREZ et al, 2009; DUARTE et al, 2010; MARQUES et al, 2007; ROSEMBERG, 2001). Vários estudos têm apontado essa limitação da prova e sua grande repercussão, pelo fato destas doenças serem fator de risco para a evolução da ILTB para TB ativa inclusive com quadro clínico agravado por complicações que aumentam o risco de morte por uma doença curável (BABOOLAL et al, 2010; DUARTE, 2009; SOUZA et al, 2006; LEE et al, 2009; JEON et al, 2008; MARQUES et al, 2009). Entretanto, com um olhar mais detalhista sobre o rendimento da PT em cada uma das doenças individualmente, ao efeito do acaso ou não e apesar de um rendimento geral pequeno, constatou-se um percentual de PT+ superior a PT- em quatro das seis doenças estudadas como no caso dos diabéticos (3,96% x 1,52%), nos doentes renais (1,52% x 0,30%), nos acometidos por outras doenças imunossupressoras (0,61% x 0,30%) e, nos doentes de câncer em sua totalidade (0,61%), talvez esse fato esteja relacionado à imunidade celular ainda preservada em virtude da doença encontrar-se controlada, porém isso demanda a realização de estudos posteriores e, não foram encontrados estudos que pudessem confirmar ou refutar esse achado, pois todos indicaram comprometimento com risco de falsos negativos.

O tratamento de doenças como artrite reumatóide (AR), psoríase, câncer (CA), lúpus eritematoso sistêmico, espondilite anquilosante entre outras doenças inflamatórias articulares, impõe a necessidade de uma terapia imunossupressora para o controle de seus sintomas, prevenção de complicações e assim melhorar a qualidade de vida dos acometidos. As drogas utilizadas como os corticóides, citostáticos e inibidores do fator de necrose tumoral α (anti- TNF-α), agem deprimindo o sistema imunológico e por isso aumentam o risco de ocorrência das chamadas infecções oportunistas como a tuberculose (KEANE, 2005; WALLIS et al, 2004; NESTLE et al, 2009; FALEIRO et al, 2011). Por isso é de suma importância investigar a presença de ILTB e, se constatada, tratá-la antes do estabelecimento destas terapias (MARQUES et al, 2009; SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011; LIMA et al, 2011). A identificação da ILTB neste grupo de pessoas continua como um grande desafio devido a escassez de métodos que consigam sobrepor-se à imunossupressão que apresentam e, a PT que

ainda é o mais utilizado é limitada por depender de resposta imunológica celular (LIMA et al, 2011; PASTERNAK, 2009).

Neste estudo o uso de medicamento imunossupressor (Tabela 17) foi pequeno na amostra estudada (9%), com um percentual de PT+ de 6,63% nos usuários com uso de medicamento imunossupressor contra 93,37% naqueles que não estavam expostos a este fator, por isso não se mostrou associado ao rendimento da PT (*p-valor* de 0, 065). Por razões semelhantes às das doenças imunossupressoras essa situação já era esperada, pois a ação depressora dessas drogas sobre o sistema imunológico causa uma hiporreatividade do organismo à prova, como tem sido constatado em estudos como o de Callado et al. (2011) que demonstrou que a PT foi reatora em 13% dos usuários de infliximabe (um medicamento imunobiológico) contra 27% no grupo controle; no estudo de Marques et al. (2009), o rendimento da PT também foi menor no grupo em tratamento para AR (14,6%) em relação ao grupo de comparação (33,3%) com uma diferença estatística significativa definida por um *p-valor* de 0, 034.

O controle dos contatos de TB é uma das principais estratégias do Programa Nacional de controle da TB do MS no Brasil, pois ser contato de doentes de TB pulmonar ou laríngea constitui fator de risco para infecção por *M. tuberculosis* e a infecção recente (até 02 anos segundo o MS) tem maior risco de progressão para doença ativa (DAVID et al, 2000), por isso a importância de examinar todos os contatos a fim de identificar os portadores de ILTB e tratá-los, para prevenir o adoecimento, interromper a cadeia de transmissão, e, consequetemente colaborar para o controle da epidemia (BRASIL, 2011a). Segundo Rodrigues et al. (2009) cada doente de TB poderá infectar uma média de10 indivíduos e, neste ínterim, a PT desempenha um papel de grande relevância constituindo-se em um marco de infecção e um método que tem apresentado bons resultados (DUARTE, 2009).

Neste estudo, 63% da amostra era contato de TB e dentre os que apresentaram PT+ 68,37% era contato (Tabela 16). Essa variável apresentou associação muito significativa com o rendimento da PT (*p-valor* de 0, 001), corroborando com estudos anteriores que mostraram essa relação como o de Caldeira et al. (2004) que obteve 59,8% de PT+ entre menores de 15 anos contatos de TB. Segundo Ozuah (2001), o fato de ser contato de TB pode aumentar até mais de 35 vezes a possibilidade de uma PT tornar-se reatora; no estudo de Pedrozo et al. (2010), 100% das crianças diagnosticadas com ILTB eram contatos de TB, principalmente intradomiciliar (95,1%) demonstrando que a situação é ainda mais grave quando o contato é criança. Para o MS

criança com ILTB ou TB ativa significa proximidade com um adulto doente (BRASIL, 2011b). Apesar de todas as evidências do fundamental controle dos contatos, ainda não é realizado a contento (SANT' ANNA, 2001; BRASIL, 2011a) deixando, senão portas, as janelas abertas à expansão da TB.

A exposição ocupacional a que os profissionais de saúde e estudantes da área, frequentemente estão submetidos, é um grande fator de risco à ILTB e ao adoecimento por tuberculose (JOSHI et al, 2006; COSTA et al, 2010; MENZIES et al, 2007). Estima-se que em hospitais de grande porte entre 1 e 10% dos profissionais sejam infectados por *M. tuberculosis* anualmente (MENZIES et al, 1995) e uma revisão sistemática realizada por Roth et al. (2005) evidenciou uma incidência de 0,5 a 14,3% ao ano e uma prevalência anual de 33-79% de ILTB entre profissionais de saúde que vivem em países de baixa e média renda. Segundo o Protocolo de Enfermagem para o controle da TB do MS (BRASIL 2011b), baseado em estudos de Sepkowitz (1995), Menzies et al. (1995), Malask et al. (1990) e Silva (2002), as categorias com maior risco de infecção e adoecimento são: a equipe de enfermagem com risco de 03 a 20 vezes, os patologistas clínicos de 06 a 11 vezes, os técnicos de laboratório de bacteriologia de 02 a 09 vezes, os tisio-pneumologistas 06 vezes e os estudantes de enfermagem, medicina e fisioterapia de 04 a 08 vezes.

Nesta pesquisa foram incluídos poucos profissionais de saúde (5%) (Tabela 18) o que pode evidenciar que este grupo ainda não está recebendo a atenção devida à investigação da ILTB e seu tratamento a fim de evitar o adoecimento, como é recomendado pelas instituições e autoridades na área (JENSEN et al, 2005; AMB/ANS, 2009), situação ainda mais evidente na tabela 22 que mostra que entre as indicações para realização da PT apenas sete (2%) foi pelo fato de ser profissional de saúde, e isso pode ter contribuído para que não houvesse associação entre esta variável e o rendimento da PT (*p-valor* de 0, 354). Entretanto, o estudo revelou que entre os profissionais de saúde avaliados, 50% apresentaram PT+ (Figura 04) indicando o alto índice de ILTB nesta categoria o que os coloca em situação de alto risco para o adoecimento, pois dos infectados, 05 a 10% adoecerão em alguma fase de suas vidas (BOMBARDA, 2008). Embora não se tenha verificado o tempo de conversão tuberculínica, corroborou-se com vários estudos que têm mostrado o índice de PT+ e viragem tuberculínica indicando ILTB em profissionais e estudantes da área da saúde, como o de Oliveira et al. (2011) realizado em um serviço de atenção básica a saúde que encontrou 26,7% de profissionais com PT+ e entre estes, os que informaram

contato com doente de TB na atividade profissional, apresentaram aumento do percentual para 31,7%. No estudo realizado por Costa et al. (2010) em um hospital de grande porte envolvendo 792 profissionais, foi constatado ILTB em 51,5%, com uma prevalência de ILTB por categoria profissional assim distribuído em ordem decrescente: técnicos (70,4%), auxiliares de enfermagem (64%), outros funcionários (54%), enfermeiros (51,9%), administrativos (44,4%) e médicos (39,2%). Em outro estudo realizado por Maciel et al. (2005) com estudantes de enfermagem em Vitória – ES verificou-se uma viragem tuberculínica de 10,5%, enquanto que na população em geral era de 0,5% fortalecendo o maior risco entre os estudantes de enfermagem. Estudo semelhante foi desenvolvido em Goiânia por Moreira et al. (2007) que verificou 15,4% de PT+ entre os alunos de enfermagem, dos quais 19,5 % eram do primeiro ano da graduação e 22,2% do quinto ano, demonstrando aumento progressivo no percentual de infectados. Soares et al. (2004) estudaram 316 alunos de medicina em Campos (RJ) e constataram taxas crescentes de positividade à PT de acordo com o progredir das atividades práticas, com maior percentual encontrado no decorrer dos anos de treinamento clínico, caracterizado por maior tempo de exposição aos pacientes.

Para reduzir o risco de ILTB decorrente da exposição ocupacional é necessário valorizar as medidas de controle desde as administrativas, às ambientais e as de proteção respiratória (BRASIL, 2011a; AMB-ANS, 2009; CONDE et al, 2009), pois em um estudo realizado por Costa et al. (2009), em um hospital de ensino no Rio de Janeiro no período de outubro de 1998 a fevereiro de 2001, observou-se que, durante e após a implantação de medidas administrativas, a conversão de PT foi reduzida de 5,8/1000 para 3,7/1000 pessoas por mês (*p-v* de 0, 006), sendo mais significativas em Centros de Terapia Intensiva (CTI) (20,2 para 4,5 com *p-v* menor que 0, 001), enfermarias clínicas (10,3 para 6,0 com *p-v* menor que 0, 001); e os profissionais que apresentaram as maiores reduções foram os médicos e enfermeiros (7,6 para 0 com *p-v* menor que 0, 001 e, 9,9 para 5,8 com *p-v* = 0, 001, respectivamente), o que mostrou claramente a eficácia dessas medidas na prevenção da infecção pelo *M. tuberculosis* e consequentemente da ILTB entre os profissionais de saúde, ressaltando-se que este estudo avaliou apenas a relação com as medidas administrativas.

A PT é o exame indicado para investigar ILTB, é complementar no diagnóstico da TB ativa e, apesar de ser um exame secular, muitas vezes, como dito anteriormente, ainda é pouco compreendido pelos profissionais (LEE, 1998), que acabam por fazer indicações equivocadas que

podem até mesmo causar confusão em uma investigação como, por exemplo, quando é solicitada para investigar ILTB ou TB ativa em um usuário com adoecimento prévio por TB, pois provavelmente será obtida uma resposta positiva, porém sem expressão clínica uma vez que se trata de uma resposta de memória do sistema imunológico, pois ainda que a imunidade contra TB seja celular ela perdura por um tempo que ainda não há consenso em relação à determinação de sua duração (ATS/CDCP, 2000; DUARTE, 2009). Neste estudo não se encontrou tanta contradição na indicação da PT, uma vez que a indicação mais frequente foi contato de TB (Tabela 22) responsável por 56 % das indicações, predominando também entre aqueles com PT+ (60,20 %), seguida pelos sintomáticos respiratórios (SR) com 20 % e 18,37 %, após estava a investigação diagnóstica com 11% e 12,24 %, as imunossupressões com 9% e 6,63 %, os profissionais de saúde com 2% e 2,55% e, por fim, a avaliação da conversão da BCG com apenas 1 % das indicações sendo que, nesta última, em nem uma a PT foi reatora indicando assim, necessidade de revacinação pois todos eram menores de 01 ano e não apresentavam cicatriz vacinal. Dessa forma, pode-se dizer que as indicações encontradas estão de acordo com as preconizadas para o teste (LIMA et al, 2011; BRASIL, 2011A; CONDE et al, 2009), embora ainda tenha sido verificado subutilização como em relação a investigação de ILTB nas exposições ocupacionais e na avaliação da conversão da BCG.

A conclusão diagnóstica dos casos estudados foi coerente às indicações, pois como pôde ser observado na Tabela 24, para a maioria foi estabelecida a condição de ILTB (45,12 %), seguido pela condição de negativo para ILTB, sendo que dentro deste grupo estavam misturados os que verdadeiramente não eram infectados com aqueles em que não foi possível definir a real condição, pois não se trabalhou com outro teste capaz de identificar a ILTB para que essa questão fosse esclarecida, tendo sido baseado unicamente em uma PT-; posteriormente estava a condição de TB ativa (15,24 %) e, em apenas 01 caso não foi possível estabelecer a conclusão diagnóstica (0, 30 %). O *p-valor* de 0, 024 constatou forte associação entre essas variáveis, porém não foram encontrados estudos que abordassem essa relação.

A regressão logística múltipla dicotômica, aplicada às quatro variáveis que, a partir do X^2 e do teste exato de Fisher, se apresentaram associadas ao rendimento da PT (Tabela 25), confirmou a influência dessas variáveis sobre o rendimento da PT, pois todas apresentaram *p-valor* menor que 0, 05, previamente estabelecido para este estudo. Assim, uma pessoa contato de TB tem 71 vezes mais chance de apresentar PT+ indicando ILTB; se for PT+ tem 82 vezes mais

chance de ter ILTB; uma PT+ em usuário com raio x de tórax sem alteração tem 55vezes mais chance de ter ILTB e, se estiver na faixa etária dos 30 a 39 anos a chance de ter ILTB nas condições acima é 52vezes maior. Na literatura publicada, não foram encontrados estudos que analisassem o rendimento da PT em relação a diversas variáveis concomitantemente, apenas individualmente como já se discutiu cada uma delas, ratificando o pioneirismo e a relevância deste estudo, pois as condições estudadas, quando associadas, como visto na regressão (Tabela 25) e na análise da probabilidade (Tabela 26), aumentaram as possibilidades do investigado ter ILTB o que inclusive aponta para a importância da valorização dessas situações na anamnese a fim de estabelecer um diagnóstico mais preciso.

A partir dos resultados pode-se concluir que a PT desempenha papel fundamental no Programa de Controle da Tuberculose, tanto na avaliação do risco de infecção quanto na identificação dos infectados, com grande importância aos recém-infectados, alvos para o tratamento da ILTB como forma de prevenção de adoecimentos futuros, com a quebra da cadeia de transmissão do *M. tuberculosis*. Sua precisão aumenta proporcionalmente com a redução das possíveis causas de falsos positivos e falsos negativos, que em grande parte pode ser minimizada com uma anamnese de boa qualidade durante as consultas. Porém devido às fragilidades da prova, principalmente em relação aos grupos de maior risco para infecção e desenvolvimento da tuberculose como imunossuprimidos, crianças e idosos, faz-se necessário pesquisar novos testes que possam suprir essas falhas e estudar melhor os que já existem com essa proposta, verificando não apenas sua capacidade de superar as falhas da PT, mas sobretudo, sua aplicabilidade nos serviços públicos de saúde como tem a PT. Nos últimos anos, a identificação de proteínas específicas do *M. tuberculosis* (ESAT- 6 e CEP - 10) e a descoberta que nas pessoas com ILTB os linfócitos T ao serem estimulados por antígenos do *M. tuberculosis* produzem interferon-γ em maior quantidade que os doentes de TB, permitiram o desenvolvimento de testes utilizando estes antígenos para induzir nos investigados a produção de interferon-γ, seguida da detecção e dosagem do interferon-γ no sangue periférico do suspeito de ILTB (BOMBARDA, 2008; MAZUREC et al, 2003; PAI et al, 2004; REICHMAN et al, 2004; BARNES, 2004). Esses testes imunológicos são os chamados IGRAS (Interferon-gamma release assay), atualmente apresentam-se em duas opções comerciais, QuantiFERON-TB-Gold^{R} e T-SPOT.TB; vêm sendo desenvolvidos na tentativa de substituir a PT, porém os vários estudos que tem sido realizados têm demonstrado que eles são mais específicos (89-100%) devido as proteínas utilizadas como

antígeno não serem encontradas no *M. bovis*, por isso não estão presentes na BCG, e nem na maioria das demais micobactérias; possuem sensibilidade semelhantes (58-89%) (GOKHALE, 2005; KANG et al, 2005), mas assim como a PT não conseguem distinguir entre a ILTB e a TB doença, além de também serem afetados pela imunidade do usuário (MORI et al, 2004; EWER et al, 2005; BABOOLAL, 2010). Por isso, estudiosos concordam que no momento a melhor opção é usá-los de forma a complementarem-se, fortalecendo os pontos fortes de cada um (DUARTE, 2009; PAI et al, 2008), devido a inexistência de um teste perfeito (DODD et al, 2010); além disso, os IGRAS ainda não estão disponíveis nos serviços públicos de saúde do Brasil (CONDE et al, 2009), deixando-os exclusivamente dependentes da PT.

Os resultados foram satisfatórios, pois se conseguiu alcançar os objetivos e ainda confirmou-se a hipótese do estudo, ao ser verificado que a PT+ indicando ILTB apresentou um rendimento satisfatório (81,12% - Tabela 03 e Figura 02), porém sofreu influência de diversas variáveis, algumas favorecendo seu rendimento (condição de contato de TB, faixa etária, ILTB e radiografia de tórax sem alteração), enquanto que outras contribuíram para falhas em seu rendimento com risco de produzir resultados falsos negativos (imunossupressões por doença ou induzidas por tratamento, principalmente). Ressalta-se que o valor preditivo positivo da prova é influenciado também pela prevalência da tuberculose na população e, caso essa prevalência seja menor que um, o valor preditivo positivo será baixo (DUARTE, 2005), logo, para nossa região e até mesmo para nosso país, que tem alta prevalência de TB, o valor preditivo da PT é alto.

O estudo apresentou algumas limitações que não podem ser omitidas tais como: amostra relativamente pequena, apesar de representativa da população estudada, para que possa servir de referência para um estado ou país, embora as características do nosso Estado e até mesmo do País, em relação à tuberculose não sejam tão diferenciadas, pois todo o estado é considerado como uma região endêmica, o que também é uma realidade no país; situação minimizada pelo fato de que o local do estudo é referência para a realização da PT, recebendo usuários de diversas regiões do Estado. As indicações equivocadas da prova podem ter contribuído para um maior número de PT não reatoras, pois apesar do estudo ter sido realizado em um único local o que favoreceu a prevenção dos viéses de técnica já que todas as provas foram aplicadas pela mesma profissional que possui treinamento na técnica de aplicação e leitura da PT, os usuários eram procedentes de vários outros serviços aumentando as possibilidades de indicações equivocadas e seguimentos indefinidos, mal definidos ou, até mesmo, impossíveis de acompanhar. Não se pode

deixar de relatar o fato de não se ter trabalhado com outros testes indicados para a identificação da ILTB, como os IGRAS, a fim de poder confirmar, excluir ou esclarecer os casos mais difíceis e com maior risco da falha da PT como nos imunodeprimidos, crianças e idosos, principalmente. E, como o conhecimento é inesgotável e seu principal estímulo para novas descobertas são as dúvidas, questionamentos e "elos perdidos", faz-se necessário continuar essas buscas em prol de um método de investigação de ILTB que some maior eficiência (sensibilidade) e maior eficácia (especificidade), com uma logística e um preço acessível ao serviço público de saúde para que seja ofertado universalmente como preconiza o SUS; ou ainda, encontrar maneiras de associar os métodos existentes de forma a conseguir esse objetivo, pois como já se tem conhecimento, reduzir o bolsão de infectados pelo *M. tuberculosis* é imprescindível ao controle da tuberculose ativa e isso só é possível através da identificação e tratamento da ILTB.

VI CONCLUSÕES

Neste estudo, o rendimento da PT foi entendido como a PT+ indicando ILTB. Nele, analisou-se o rendimento da PT na investigação da ILTB e sua relação com diversas variáveis que poderiam influenciar seu rendimento induzindo resultados falsos negativos ou falsos positivos. A população estudada era procedente de Belém e Região Metropolitana, possuíam entre 30 e 39 anos de idade, residentes em casas com quatro ou mais cômodos, concluíram entre 08 e 11 anos de estudos, eutróficos e não eram etilistas. A PT foi reatora em 59,76% dos usuários, com predomínio no gênero feminino, na faixa etária dos 30 a 39 anos. O rendimento da PT em relação à investigação da ILTB foi muito bom (81,12%) condizente com o verificado em estudos anteriores, o que reafirma sua importância como método para identificação da ILTB.

Entre as variáveis estudadas, o tempo de imunização com BCG, a presença de cicatriz de BCG, vacinação recente com vírus vivos, doenças imunossupressoras, uso de medicamento imunossupressor, profissional de saúde, indicação do exame, baciloscopia + do escarro e outros exames alterados, não apresentaram associação com o rendimento da PT a partir da verificação pelos testes do quiquadrado e exato de Fisher. A maioria, talvez, em virtude do pequeno número de ocorrência na amostra, outras devido a características próprias como no caso da vacina BCG que o tempo decorrido da exposição era superior a 02 anos, enfim seriam necessários novos estudos para essa verificação. Porém, mesmo sem significado estatístico, a expressão clínica de alguns resultados não pôde ser colocada de lado, afinal de contas saúde não é matemática, não deve ser generalizada como receita de bolo, mas individualizada e contextualizada; como, por exemplo, no caso das doenças imunossupressoras que ao contrário do encontrado na maioria dos estudos anteriores, e apesar do número pequeno de participantes, pode se dizer que o rendimento foi proporcionalmente bom, pois o percentual de PT+ foi superior ao de PT- entre os diabéticos, doentes renal, acometidos por CA e outras doenças imunossupressoras; a explicação para esse fato pode estar relacionada com a imunidade preservada, porém não foi estudada servindo como demanda para novos estudos.

A condição de contato de TB, a presença de ILTB, a faixa etária, radiografia de tórax normal e a conclusão diagnóstica, encontraram-se associadas ao rendimento da PT indicando ILTB. Por isso estas últimas foram analisadas através de uma regressão logística múltipla que

confirmou a associação, exceto com a variável conclusão diagnóstica, que por essa razão foi retirada do modelo final.

Verificou-se que para a população estudada, que é usuária do SUS, a contribuição da PT na investigação da ILTB é fundamental, pois se trata do único método disponível; justificando a necessidade de estudos que busquem alternativas para seu fortalecimento, pois ainda que haja outros testes até mais específicos como os IGRAS, ainda não estão disponíveis nos serviços públicos de saúde do Brasil.

Apesar das limitações do estudo, atingiram-se os objetivos propostos e confirmou-se a hipótese, pois a partir do rendimento da PT indicando ILTB de 81,12% e do resultado da análise de sua relação com as variáveis, pode-se dizer que a PT tem valor preditivo positivo na investigação da ILTB e seu rendimento é influenciado por características da clientela, tais como: idade, contato de TB, condição de ILTB, entre outras.

Assim, como analisado anteriormente, a PT desempenha papel fundamental no Programa de Controle da Tuberculose, tanto na avaliação do risco de infecção quanto na identificação dos infectados, principalmente os recém-infectados, que são alvos para o tratamento da ILTB como forma de prevenir adoecimentos futuros e quebrar a cadeia de transmissão do *M. tuberculosis*. Sua precisão aumenta proporcionalmente com a redução das possíveis causas de falsos positivos e falsos negativos, que em grande parte pode ser minimizada com uma anamnese de boa qualidade durante as consultas. Porém devido às fragilidades que apresenta, principalmente em relação aos grupos com maior risco para infecção e desenvolvimento da tuberculose como imunossuprimidos, crianças e idosos, faz-se necessário pesquisar novos testes que possam suprir essas falhas e também estudar melhor os que já existem com essa proposta, verificando não apenas sua capacidade de superar as falhas da PT, mas sobretudo, sua aplicabilidade nos serviços públicos de saúde como esta tem.

REFERÊNCIAS

AMARANTE, J. M; COSTA, V. L; SILVA, F. A. **Sensibilidade tuberculínica e vacina BCG entre os índios Araguaia- MT-1997**. *Bol Pneumol Sanit*, 7 (1): 79-86, 1999.

AMB- ANS. **Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Tuberculose: Biossegurança e risco ocupacional**. *Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 2009.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. **Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection**. MMWR Recomm Rep, 49(RR-6):1-51, 2000.

ARNADOTTIR, T; RIEDER, H. L; TRÉBUCQ, A; WAALER, H. T. **Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high prevalence countries**. *Tubercle Lung Dis*, 77: 1-20, 1996.

ATS⁄CDCP (American Thoracic Society⁄Center for Dis Control and Prevention). **Targeted tuberculin test-ing and treatment of latent tuberculosis infection**. *Am J Respir Crit Care Med*, 161: S221-S247, 2000.

AYRES, M. e col. **Bio Estat 5.0: Aplicações Estatísticas nas áreas das Ciências Biológicas e Médicas**. 5 ed. Belém: Mamirauá, 2007.

BABOOLAL, S; RAMOUTAR, D; AKPAKA, P. E. **Comparison of the QuantiFERON ^{R} – TB Gold assay and Tuberculin skin test to detect latent tuberculosis infection among target groups in Trinindad e Tobago**. *Rev Panam Salud Publica*, 28 (1), 2010.

BARNES P. **Diagnosing latent tuberculosis infection. Turning glitter to gold**. *Am J Respir Crit Care Med*, 170:5 -6, 2004.

BASS, J. **The tuberculin test**. In: Reichman L; Hershfield, E. Tuberculosis: a comprehensive international approach. New York: Marcel Dekker, 1993.

BERKEL, G. M. e col. **Tuberculin skin test: Estimation of positive and negative predictive values from routine data**. *Int J Lung Dis* 9 (3):310 -316.CDC, 2003.

BERKEL, G. M; COBELENS, F. G. J; VRIES, G; DRAAYER-JANSEN, I. W. E; BORGDORFF, M. W. **Tuberculin skin test: estimation of positive and negative predictive values from routine data**. *Int J Tuberc Pulmão Dis*, 9 (3) :310-316, 2005.

BIERRENBACH, e col. **A comparison of dual skin test with mycobacterial antigens and skin test alone in estimating prevalence of mycobacterium tuberculosis infection from popula-tion surveys**. *Int J Tuberc Lung Dis*, 7 (4):312-9, 2003.

BOMBARDA, S. e col. **Diagnóstico da tuberculose latente**. *Pneumologia Paulista*. Vol. 21, nº 2, p. 21 -23, 2008

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas Públicas. Departamento de Atenção Básica. **Manual técnico para o controle da tuberculose: caderno de atenção básica**. 6 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 5 ed. Brasília: FUNASA, v. 2, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 6 ed. Brasília: MS, p. 738, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 5 ed. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tuberculose**. In: Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília (DF): Ministério da Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância à Saúde, 2005, 732-7.

BRASIL. Ministério da Saúde/ Fundação Nacional de Saúde. **Situação da doença tuberculose no Brasil**. Disponível em: < http:// portal.saude. gov.br /portal /saude/area>. Acesso em 06/02/2011.

BRASIL.. **Dados sobre tuberculose**. Brasília: Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 2009. Disponível em: http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/tuberculose/bases/tubercbrnet.def. Acesso em 12 de junho de 2010.

BRASIL.. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2011a.

BRASIL. **Manual de capacitação para enfermeiros na técnica de aplicação e leitura da prova tuberculínica**. Rio de Janeiro: Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Área técnica de pneumologia sanitária. Centro de referência professor hélio fraga, Sem Data de Publicação, 24p.

Brasil. **Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica: protocolo de enfermagem**. Brasília: Ministério da Saúde, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2011b.

BRASIL. **Tuberculose na atenção primária à saúde**. Porto Alegre: Ministério da Saúde Grupo Hospitalar Conceição, 2010.

BRASIL. **Situação da Tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa nacional de Controle da Tuberculose, 2011. Disponível em HTTP: //WWW.saude.gov.br/svs. Acesso em 10 de Dezembro de 2011.

BRITO, M. C; SAPAGE,J. M; RAYMUNDO, E; LOPES, P; BAPTISTA, A; RIBEIRO, I. **Rastreio de tuberculose. Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente no adulto imunocompetente**. In: tratamento da tuberculose latente Revisão das Normas. Comissão de Trabalho de Tuberculose da Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Lisboa :Sociedade Portuguesa de Pneumologia, 2006.

CAILLEAUX-CEZAR, M. A. M. D; XAVIER, G. M; SALLES, C. L; MELLO, F. C; RUFFINO-NETO, A. e col. **Tuberculosis incidence among contacts of active pulmonary tuberculosis**. *Int J Tuberc Lung Dis*, 13(2):190-5, 2009.

CALDEIRA, Z. M. R; SANT' ANNA, C. C; AIDÉ, M. A. **Controle de crianças e adolescentes comunicantes tuberculosos**. *Rev Saúde Pública*, 38 (3): 339-45, Rio de Janeiro, 2004.

CALLADO, M. R. M; LIMA, J. R. C; NOBRE, C. A; VIEIRA, W. P. **Baixa prevalência de PPD reativo prévia ao uso de infliximabe: estudo comparativo em população amostral do Hospital Geral de Fortaleza**. *Rev Bras Reumatol*, 51(1): 40-52, 2011.

CAMPOS, S. **Tuberculose e Teste Tuberculínico**. Disponível em: http://www.drashirleydecampos.com.br/noticias/25258. Acesso em: 15 janeiro 2010.

CARVALHO, J. A. M; GARCIA, R. A. **O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico**. *Cad Saúde Pública*,v.19, n.3, p. 725-733, 2003.

CENGIZ, K; SEKER, A. **Boosted tuberculin skin testing in hemodialysis patients**. Am *J Infect Control*, United States, v. 34, n. 6, p. 383-387, Aug, 2006.

CHADHA, V. K. **Tuberculin Test**. *Indiana J Pediatr*, 68 (1): 53-58, 2001.

CHEADE, M. F. M; IVO, M. L; SIQUEIRA, P. H. G. S; SÁ, R. G; HONER, M. R. **Caracterização da tuberculose em portadores de HIV/AIDS em um serviço de referência de Mato Grosso do Sul**. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, l 42 (2): 119-125, mar - abr, 2009.

COMSTOCK e col. **The tuberculin skin test**. *American Review of Respiratory Disease*, v.124, p. 356-63, 1981.

COSTA, J. T; SILVA R. S. R; CARDOSO, M. J; FERREIRA, J; RIBEIRO, C; MIRANDA, M; PLACIDO, J. L. **Tuberculosis – Risk of continued transmission in healthcare workers**. *Rev Port Pneumol*, 16(1):5 -21, 2010.

COSTA, P. A; TRAJMAN, A; MELLO,A. F. C. Q; GOUDINHO,A. S; SILVA, M. V; GARRETC, D; RUFFINO-NETTO, A; KRITSKI, A. L. **Administrative measures for**

preventing Mycobacterium tuberculosis infection among healthcare workers in a teaching hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *J Hosp Infect*, 72(1): 57–64, May, 2009.

CONDE, M. B. e col. **III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**. *J Bras Pneumol*, São Paulo, v. 35, n. 10, out, 2009.

DATASUS. Brasil. Secretaria Executiva. **Taxa de Mortalidade por Tuberculose na região metropolitana de Belém - Pará em 2007**. Brasília, DF, 2010. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2009/d0202.def. Acesso em 12/11/2010.

DATASUS. Brasil. Secretaria Executiva. **Taxa de Mortalidade por Tuberculose no Estado do Pará em 2007**. Brasília, DF, 2010. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2009/d0202.def. Acesso em 12/11/2010.

DATASUS. Brasil. Secretaria Executiva. **Taxa de Incidência de Tuberculose no Estado do Pará em 2008**. Brasília, DF, 2010. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2009/d0202.def. Acesso em 12/11/2010.

DATASUS. Brasil. Secretaria Executiva. **Taxa de Incidência de Tuberculose na região metropolitana de Belém - Pará em 2008**. Brasília, DF, 2010. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2009/d0202.def. Acesso em 12/11/2010.

DAVID, S. G; SANT' ANNA, C. C; MARQUES, A. M. **Estudo de 100 casos de quimioprofilaxia da tuberculose na infância em hospital público**. *J Pediatr*, 76 (6): 413-420, 2000.

DAVIES, P. D. **The effects of poverty and ageing on the increase in tuberculosis**. *Monaldi Arch Chest Dis*, 54(2):168-71, 1999.

DEMISSIE, Abebech et al. **Healthy Individuals That Control a Latent Infection with *Mycobacterium tuberculosis* Express High Levels of Th1 Cytokines and the IL-4 Antagonist IL-4δ2[1]** .*The Journal of Immunology*, 172: 6938-6943, 2004.

DODD, P. J; MILLINGTON, K. A; GHANI, A. C; MUTSVANGWA, J; BUTTERWORTH, A. E; LALVANI, A; CORBETT, E. L. **Interpreting Tuberculin Skin Tests in a Population With a High Prevalence of HIV, Tuberculosis, and Nonspecific Tuberculin Sensitivity**. *J Epidemiol*, 171:1037–1045, 2010.

DUARTE e col. **Tratamento da tuberculose latente: Revisão das normas, 2006**. *Rev Port Pneumol*, XIII (3): 397- 418, 2007.

DUARTE, R; VILLAR, M; CARVALHO, A. **Tratamento da tuberculose infecção latente. As recomendações actuais**. *Rev Port Pneumol*, XVI (5): 809-814, 2010.

DUARTE, Raquel. **Teste tuberculínico. Como optimizar?** *Rev Port Pneumol*, vol.15, no. 2, p.295-304. ISSN 0873-2159, mar, 2009.

EWER, K; DEEKS, J; ALVAREZ, L. e col. **Comparison of T-cell based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak**. Lancet, 361:1168-73, 2005.

FALEIRO, L. R; ARAÚJO, L. H. R; VARAVALLO, M. A. **A Terapia Anti-TNF-α na Artrite Reumatóide**. Semina: *Ciências Biológicas e da Saúde*, Londrina, v. 32, n. 1, p. 77-94, jan/jun, 2011.

FARHAT, M. **False-positive tuberculin skin tests: What is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria?** *Int J Tuberc Lung Dis*, 10, 1192-1204, 2006.

FEJA, K; SAIMAN, L. **Tuberculosis in children**. *Clin Chest Med*, 26:295-312, 2005.

FERRARA, G; LOSI, M; D'AMICO, R; ROVERSI, P; PIRO, R; MEACCI, M. e col. **Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*:** a prospective study. *Lancet*, 367:1328-34, 2006.

FERREIRA FILHO, O. F. **Estimativa da Prevalência de tuberculose infecção e doença entre usuários de cocaína internados em alguns serviços hospitalares da grande São Paulo**. Dissertação (Dissertação de Mestrado), São Paulo: Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina, 1999.

FITZGERALD, D; HAAS, D. W. **Mycobacterium tuberculosis**. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 6. ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.

FLYNN, J. L., CHAN, J. **Immunology of tuberculosis**. *Annual Review of Immunology*, 19: 93-129, 2001.

FONTELLES, M. J. **Bioestatística aplicada à pesquisa experimental**. Belém, 2010.

Fundação Seade (SP). **São Paulo em Dados**. 2001. Disponível em: URL: http://www.seade.gov.br, acesso em 12.04.11.

GARDAM, M. A; KEYSTONE, E. C; MENZIES, R; MANNERS, S; SKAMENE, E; LONG, R. e col. **Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management**. *Lancet Infect Dis*, 3:148-55, 2003.

GOKHALE, P; DOGRA, J. ***Mycobacterium tuberculosis* infection in health care workers in rural India: comparison of a whole -blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing**. JAMA, 293 (22):2746 -2747, 2005.

GUTIERREZ, E. B; GOMES, V; PICONE, C. M; SUGA, H; ATOMIYA, A. N. **Active tuberculosis and Mycobacterium tuberculosis latent infection in patients with HIV/AIDS**. *HIV Med*, 10(9): 564 - 72, 2009.

HIJJAR, M. A; OLIVEIRA, M. J. P. R; TEIXEIRA, G. M. **A tuberculose no Brasil e no mundo**. *Bol Pneumol Sanit*, Rio de Janeiro, v. 9, n. 2, dez. 2001.

HIJJAR, M. A; PROCÓPIO, M. J; FREITAS, L. M. R. A. J. e col. **Epidemiologia da tuberculose**. *Pulmão*, 14(4):310-314, RJ, 2005.

IBGE. **Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade – 1980-2050**. Revisão 2008. Estudos e Pesquisas. Informação Demográfica e Socioeconômica, n.24, Rio de Janeiro, 2008.

JENSEN, P.A; LAMBERT, L. A; IADEMARCO, M. F; RIDZON, R. **Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Settings, 2005**. MMWR
Recomm Rep, 54:1-141, 2005.

JEON, C. Y; MURRAY, M. B. **Diabetes *mellitus* increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies**. *PLoS Med*, 5(7):e152, 2008.

COSTA, J. T; SILVA, R; SÁ, R; CARDOSO, M. J; FERREIRA, J; RIBEIRO, C; MIRANDA, M; PLÁCIDO, J. L. **Tuberculose – Risco de transmissão continuada em profissionais de saúde**. *Rev Port Pneumol* Vol. XVI Nº 1, Janeiro/Fevereiro, 2010.

JOSHI, R; REINGOLD, A. L; MENZIES, D; PAI, M. **Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review**. *PLoS Med*, 3:e494, 2006.

KANG, Y. A; LEE, H. e col. **Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole - blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis -burden country**. *JAMA*, 293 (22): 2785 -2787, 2005.

KEANE J. **TNF-Blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic**. *Rheumatology*, 44:714-20, 2005.

KEANE, J; BRESNIHAN, B. **Tuberculosis reactivation during immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: diagnostic and therapeutic strategies**. *Curr Opin Rheumatol*, 20:443-9, 2008.

KENDIG, E.L. J; INSELMAN, L.S. **Tuberculosis in children**. *Adv Pediatr*, v.38, p.233-55, 1991.

KRITSKI, A. L. e col. **Tuberculose – do ambulatório à enfermaria**. Atheneu, Rio de Janeiro, 2000.

KRITSKI, A. L; SCATENA, V. T; TRAJMAN, A; LAPA, J. R.S; MEDRONHO, R.A; RUFINO-NETO, A. **Duas décadas de pesquisa em tuberculose no Brasil: estado da arte das publicações científicas**. *Rev Saúde Pública*, São Paulo, 2007.

LAKATOS, E. M. **Fundamentos de metodologia científica**. 7 ed. São Paulo: Atlas, 2010.

LAPA E SILVA, J. R; BOÉCHAT, N. **O ressurgimento da tuberculose: impacto do estudo da imunopatogenia pulmonar**. *J Bras Pneumol*, 30: 478-84, 2004.

LALVANI, A; MILLINGTON, K. A. **T cell-based diagnosis of childhood tuberculosis infection**. *Curr Opin Infect Dis*, 20: 264 -7, 2007.

LEÃO, Raimundo Nonato Queiróz de. **Doenças Infecciosas e Parasitárias: enfoque amazônico**. Belém: CEJUP, 1997.

LEE, V. K. **Revisão bibliográfica: teste tuberculínico nos dias de hoje**. *Bol Pneumol Sanit*, 6:58-80, 1998.

LEE, S. S; CHOU, K. J; SU, I. J; CHEN, Y. S; FANG, H. C; HUANG, T. S; TSAI, H. C; WANN, S. R; LIN, H. H; LIU, Y. C. **High prevalence of latent tuberculosis infection in patients in end-stage renal disease on hemodialysis: Comparison of QuantiFERON -TB GOLD, ELISPOT, and tuberculin skin test**. *Infection*, 37(2):96 -102, 2009.

LEWINSOHN, D. A; GENNARO, M. L; SCHOLVINCK, L; LEWINSOHN, D. M. **Tuberculosis immunology in children: diagnostic and therapeutic challenges and opportunities**. *Int J Tuberc Lung Dis*, 8:658‑74, 2004.

LIMA-COSTA, M. F; BARRETO, S. M; GIATTI, L. **Condições de saúde, capacidade funcional, uso de serviços de saúde e gastos com medicamentos da população idosa brasileira: um estudo descritivo baseado na Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílios**. *Cad Saúde Publica*, 19(3):735-743, 2003.

LIMA, E. V. A; LIMA, M. A; DUARTE, A; MARQUES, C; BENARD, G; LORENA, V; GOMES, Y. **Investigação de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase candidatos ao uso de drogas imunobiológicas**. *An Bras Dermatol*, 86 (4):716-24, 2011.

LUNA, Expedito J. A. **A emergência das doenças emergentes e as doenças infecciosas emergentes e reemergentes no Brasil**. *Rev bras epidemiol*, São Paulo, v. 5, n. 3, Dec. 2002.

MACIEL, E. L; VIANA, M. C; ZEITOUNE, R. C; FERREIRA, I; FREGONA, G; DIETZE, R. **Prevalence and incidence of Mycobacterium tuberculosis infection in nursing students in Vitória, Espírito Santo**. *Rev Soc Bras Med Trop*, 38 (6): 469-72, 2005.

MARQUES, C. D. L; DUARTE, A. L. B. P; CAVALCANTI, F. S; CARVALHO, E. M. F; GOMES, Y. M. **Abordagem Diagnóstica da Tuberculose Latente na Artrite Reumatóide** **Rev Bras Reumatol,** v. 47, n.6, p. 424-430, nov /dez, 2007.

MARQUES, C. D; DUARTE, A. L; LORENA, V. M; SOUZA, J. R; SOUZA, W; GOMES, Y. M. e col. **Resposta atenuada ao PPD no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com artrite reumatóide**. *Rev Bras Reumatol*, 49 (2):121-5, 2009.

MASCARENHAS e col. **Perfil epidemiológico da tuberculose entre casos notificados no Município de Piripiri, Estado do Piauí, Brasil**. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 14(1): 7 – 14, 2005.

MAZUREK, G; VILLARINO, M. e col. **Guidelines for using the quantiferon - TB Test for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection**. Recommendations and Reports. MMWR, 52 (No. RR -2):15 -19, 2003. Disponível em http://www.cdc.gov/mmwr.

MELLO, D. A. et al. **O fenômeno *booster* na avaliação da prova tuberculínica cutânea**. *Pulmão,* Rio de Janeiro*,* v. 12, n. 3, p. 128-130, 2003.

MENZIES, R; VISSANDJEE, B. **Effect of bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity**. Am. Rev. Respir. Dis, v.145, p.621, 1992 apud FRIEDMAN, L.N., p.300, 1994. Menzies, D; Fanning, A; Yuan, L; Fitzgerald, M. Tuberculosis among health care workers. *N Engl J Med*, 332(2):92-8, 1995.

MENZIES, D; JOSHI, R; PAI, M. **Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings**. *Int J Tuberc Lung Dis*, 11(6):593 -605, 2007.

MENZIES, R. **Interpreting Repeated Tuberculin Skin Tests**. p. 32-37. In REICHMAN, L. B; BHAVARAJU, R. Guidelines for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in the 21st Century, 2. Ed. Newark: New Jersey Medical School Global Tuberculosis Institute, 2008.

MOREIRA, M. A. C; NÁPOLE, R. G; SILVA, V. N. **Perfil da resposta à prova tuberculínica em estudantes de enfermagem**. *R Enferm UERJ*, Rio de Janeiro, 15(3): 387-92, jul/set. 2007.

MORI, T; SAKATANI, M; YAMAGISHI, F. e col. **Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens**. Am *J Respir Crit Care Med*, 170:59-64, 2004.

MUNIZ, J. N; RUFFINO-NETTO, A; VILLA, T. C; YAMAMURA, M; ARCENCIO, R; CARDOZO-GONZALES, R. I. **Epidemiological aspects of human immunodeficiency virus /tuberculosis co-infection in Ribeirão Preto, Brazil from 1998 to 2003**. *J Bras Pneumol*, 32(6):529-34, 2006.

NATAL, Sonia. **Tuberculose na criança.** Bol Pneumol Sanit [online], vol.8, no. 2 [citado 19 Janeiro 2010], p.21-25, dez. 2000. Disponível na World Wide Web: <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103460X2000000200004&lng=pt&nrm=iso>. ISSN 0103-4.

NELSON, L. J; WELLS, C. D. **Global Epidemiology of childhood tuberculosis**. *Int J Tuberc Lung Dis* 8 (5): 636-47, 2004.

NESTLE, F; KAPLAN, D. H; BARKER, J. **Psoriasis**. *N England J Med*, 361:496-509, 2009.

NOGUEIRA, P. A; ABRAHAO, R. M. C. M. **A infecção tuberculosa e o tempo de prisão da população carcerária dos Distritos Policiais da zona oeste da cidade de São Paulo**. *Rev bras epidemiol*, São Paulo, v. 12, n. 1, Mar. 2009.

NOGUEIRA, S. L. e col. **Distribuição espacial e crescimento da população idosa nas capitais brasileiras de 1980 a 2006: um estudo ecológico**. *Rev bras estud popul*, São Paulo, v. 25, n. 1, June, 2008.

OLIVEIRA, S. M. V.L; HONER, M. R; PANIAGO, A. M. M.; AGUIAR, E. S; CUNHA, R. V. **Efeito booster na prova tuberculínica em um hospital universitário de Mato Grosso do Sul**. *Rev bras Saúde ocup*, São Paulo, 33 (117): 72-76, 2008.

OZUAH, P. O. **Four questions help physicians identify children at risk of tuberculosis**. *JAMA*, 285: 451-453, 2001.

PAI, M; RILEY, L. e col. **Interferon gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review**. *Lancet*, 4: 761 -775, 2004.

PAI, M; DHEDA, K; CUNNINGHAM, J; SCANO, F; O'BRIEN, R. **T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward**. *Lancet Infect Dis*, 7:428-38, 2007.
PAI, M; MENZIES, R. **Diagnosis of latent tuberculosis infection in adults**. Up to date®. Disponível em <http://www.uptodate.com/online>, acessado em 11/07/2010.

PASTERNAK, Jacyr. **Antagonistas do fator de necrose tumoral: estrutura, função e riscos de tuberculose**. *Einstein*, 7(1 Pt 1):14-6, 2009.

PEDROZO, C; SANT'ANNA, C. C; MARCH, M. F. B. P; LUCENA, S. C. **Eficácia do sistema de pontuação, preconizado pelo Ministério da Saúde, para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes infectados ou não pelo HIV**. *J Bras Pneumol*, 36 (1): 92-98, 2010.

PENHA, Renata Neves. **Um Estudo Sobre Regressão Logística Binária**. Minas Gerais, 2002.

PINEDA, N. I. S; PEREIRA, S.M; MATOS, E. P. e col. **Quimioprofilaxia na prevenção da tuberculose**. *J Bras Pneumol*, 30 (4): 395-405, 2004.

PILSCZEK, F. H; KAUFMANN, S. H. E. **Prevalence and predictors of positive tuberculin skin test results in a research laboratory**. *Rev Soc Bras Med Trop*, Uberaba, v. 41, n. 4, Aug, 2008.

PORTUGAL. Direção Geral da Saúde. **Tuberculose Latente: Projeto de Expansão dos Testes IGRA**. Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Lisboa, 2010. Disponível em: http://www.gnowel.net/content/guidelines/portugal%20tese. Acesso em 21/07/2010.

REID, A; SCANO, F; HAILEYESUS, G; WILLIAMS, B; DYE, C; NUNN, P; DE COCK, K. M; HANKINS, C; MILLER, B; CASTRO, K. G; RAVIGLIONE, M. C. **Towards universal access**

to HIV prevention, treatment, care, end support: the role of tuberculosis/HIV collaboration. *Lancet Infectious* 6: 483-495, 2006.

REICHMAN, L; LAMBREGTS, K. e col. **Guidelines for the diagnosis of latent tuberculosis infection for the 21st century**. New Jersey: Medical Scholl. National tuberculosis Center, 2004.
REICHMAN, L. B; BHAVARAJU, R. **Guidelines for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in the 21st Century**. 2. Ed. Newark: New Jersey Medical School Global Tuberculosis Institute, 2008.

RIBEIRO, Sonia Natal e col. **Tuberculose**. In: BETHLEM, Newton. Pneumologia. 4. ed. São Paulo: Atheneu, p. 379-448, 2002.

RICHELDI, L. **An update on the diagnosis of tuberculosis infection**. Am *J Respir Crit Care Med*, 174:736-42, 2006.

ROSEMBERG, J; TARANTINO, A. B. **Tuberculose**. In: TARANTINO, A. B. Doenças pulmonares. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p. 294-380.

ROSEMBERG, José. **Mecanismos imunitários da tuberculose síntese e atualização**. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, Vol. 9, Nº 1, jan/jun – 2001.

ROSENFELD, E. A.; HAGEMAN, J.R.; YOGEV, R. **Tuberculosis in infancy in the 1990s**. *Pediatr Clin North Am*, v.40, n.5, p.1087-103, 1993.

ROTH V. R; GARRETT, D.O; LASERSON, K. F; STARLING, C. E; KRITSKI, A. L; MEDEIROS, E. A. e col. **A multicenter evaluation of tuberculin skin test positivity and conversion among health care workers in Brazilian hospitals**. *Int J Tuberc Lung Dis*, 9 (12):1335-42, 2005.

ROZOV, Tatiana. **O teste tuberculínico no diagnóstico de tuberculose na infância**. *J Pediatr*, Rio de Janeiro, 76(2): 99-100, 2000.

RUFFINO-NETTO, Antonio e col. **Influência do tamanho do frasco de tuberculina nos resultados da prova tuberculínica**. *J bras pneumol*, São Paulo, v. 31, n. 2, abr. 2005.

RUFFINO-NETTO, Antonio. **Interpretação da prova tuberculínica**. *Rev Saúde Pública*, São Paulo, v. 40, n. 3, June 2006.

SANT' ANNA, C. C. **Dificuldades e Desafios do Diagnóstico da Tuberculose Pulmonar na Infância**. *Rev Ped Ceará*, 2 (1): 27- 32, 2001.

SARINHO, E; PONTUAL, M; CARVALHO, M. R.C; COSTA, M. J. H. **Viragem tuberculínica pós-vacinal com PPD derivado de BCG**. *Bol Of Sanit Panam*, v.111, p.402-5, 1991.

SARINHO, E. S. C. e col**. Pode-se utilizar o teste de Mantoux em crianças vacinadas com BCG?**J Pediatr Rio, 70 (2): 91-94, 1994.

SHELDON, L. M. **Developing a clinical tuberculin Test: tuberculin characteristics, reactivity and potency**. P.18-23 in REICHMAN, L. B; BHAVARAJU, R. Guidelines for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in the 21st Century, 2. Ed. Newark: New Jersey Medical School Global Tuberculosis Institute, 2008.

SILVA, D. G. S.T; SILVA, B. D. S; KIPNIS, A. P. J; RABANI, M. F. **Tuberculose em pacientes com artrite reumatóide: a dificuldade no diagnóstico da forma latente**. *J Bras Pneumol*, 36 (2): 243-251, 2010.

SIQUEIRA-BATISTA, R; GUEDES, A. G. M; GOMES, A. P. e col. **Resposta imune ao Mycobacterium tuberculosis**. *Pulmão*, Rio de Janeiro, 15 (4):238-246, 2006.

SOARES, L. C. P; MELLO, F. C. Q; KRITSKI, A. L. **Prevalência da prova tuberculínica positiva entre alunos da Faculdade de Medicina de Campos (RJ)**. *J Bras Pneumol*, 30(4) 440-7, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. **Artrite Reumatóide: diagnóstico e tratamento**. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/015.pdf. Acessado em 15 de novembro de 2011.

SOUZA, L. R; GALVÃO, M. T. G; MACHADO, J. M; MEIRA, D. A; CUNHA, K. **Teste tuberculínico em indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana: relação com número de linfócitos T periféricos e atividade tuberculosa**. *J Bras Pneumol*, 32 (5): 438-43, 2006.

STARKE, J.R. **Tuberculosis in childhood and pregnancy**. In: FRIEDMAN, L.N., ed. **Tuberculosis: current concepts and treatment**. Boca Raton, CRC Press, p.153-81, 1994.

STARKE, Jr. **Pediatric tuberculosis: time for a new approach**. *Tuberculosis*, 83: 208-212, 2003.

SZTAJNBOK, F. R; BOECHAT, N. L; SZTAJNBOK, D. C, N; RIBEIRO, S. B; OLIVEIRA, S. K. F; C. C. SANT'ANNA, C. C. **The challenge of pediatric tuberculosis in face of new diagnostic techniques**. *J Pediatr*, Rio de Janeiro, 85(3):183-193, 2009.

TEIXEIRA. Elizabeth. **As três metodologias: acadêmica, da ciência e da Pesquisa**. Belém: CEJUP, 1999.

TEIXEIRA, H. C. e col. **Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso**. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Brasília, v. 33, p. 323-334, 2007.

TERUEL, F; CASTILLA, J; HUETO, J. **Abordaje de la tuberculosis en Atención Primaria. Estudio de contactos**. **Anales Sis San Navarra**, Pamplona, 2010. Disponible en

<http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000400007&lng=es&nrm=iso>. accedido en25 abr. 2010. doi: 10.4321/S1137-66272007000400007.

TRABULSI, R. L. E col. **Microbiologia.** 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2005,p.409-417.

VENDRAMINI, S. H. F; VILLA, T. C. S; CARDOZO, G. R. I; MONROE; A. A. **Tuberculose no idoso: análise do conceito**. Rev Latino-am Enfermagem, 11 (1):96-103, janeiro-fevereiro. 2003.

VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005, p.1139-1206.

WALLIS, R. S; BRODER, M. S; WONG, J. Y; HANSON, M.E; BEENHOUWER, D. O. **Granulomatosis infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists**. *Clin Infect Dis*, 2004; 38:1261-5.

WANG et al. **A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculosis skin test measurements**. *Thorax*, 2002, 57, 804-809.

WHALEN, C.C. **Diagnosis of latent tuberculosis infection: measure for measure**. *JAMA*, 2005, 293:2785-7.

WORLD HEALTH ORGANISATION. **Global Tuberculosis Control**. WHO Report, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing**. Geneva: WHO report, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global and regional incidence**. Disponível em:<http://www.who.org.int/topics/tuberculosis/en/>. Acesso em 04/02/2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis**. Emergency Update 2008. Geneva: World Health Organization, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Control 2004: epidemiology, strategy, financing**. Geneva: World Health Organization, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Tuberculosis Control: epidemiology, strategy, financing.** Geneva :WHO report, 2009 [text on the Internet]. Available from: http://www.who.int/publicationsglobal_report/en/index.html.

WHO. **Global tuberculosis control**. Geneva: WHO report, 2011.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E

ESCLARECIDO (USUÁRIO)

Título do Projeto: "Contribuição da Prova Tuberculínica na Investigação da Tuberculose Latente".

O presente estudo consiste na avaliação da contribuição da Prova Tuberculínica na investigação da tuberculose latente a partir da Unidade de Saúde Escola do Marco, referência para a realização do exame. Tem como objetivo principal analisar o rendimento do exame a fim de fortalecê-lo como aliado na detecção da tuberculose latente como medida de controle da tuberculose doença. Convidamos você, que veio realizar o exame neste centro de saúde, a participar da pesquisa respondendo a um formulário sobre condição de saúde, motivo da realização da Prova Tuberculínica. Não será necessária vinda extra a unidade, pois será realizado durante a consulta de enfermagem que antecede a aplicação do teste. Caso não saiba ou sinta-se constrangido com alguma pergunta você tem liberdade para não respondê-la. As informações obtidas serão usadas apenas para este estudo e guardadas por cinco anos. Seu nome não aparecerá na divulgação dos resultados, pois os mesmos serão codificados por números. A qualquer momento você poderá desistir de participar do estudo sem que isso lhe cause qualquer prejuízo na assistência. Não haverá despesas pessoais para você nem pagamento por participação. Sua participação é muito importante para a realização do estudo, cujo resultado poderá ser apresentado em eventos científico, publicados em revistas, contribuindo para o fortalecimento e otimização do uso do exame para identificar a tuberculose latente, ajudando na luta de controle da tuberculose. Nesta pesquisa não serão realizados procedimentos que causem risco à sua vida. Se você tiver dúvidas e desejar esclarecimentos sobre a pesquisa poderá entrar em contato com a pesquisadora através do telefone e endereço informado abaixo, ou ainda, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa que analisou o projeto, através do telefone 32490236 ou no seguinte endereço: Av. José Bonifácio, nº 1289, Guamá, Belém PA.

Eu ---------- declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que tive oportunidade de esclarecer com a pesquisadora quais quer dúvidas, e que me sinto perfeitamente esclarecido (a) sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa, cooperando com a coleta de material para análise.

Belém,_____de_____ de 20___.

Assinatura do Participante:_____ RG_____
Assinatura da Pesquisadora:_____ COREN_____
Fone da Pesquisadora: (91) 88824449
End. Profissional: Av. 25 de Setembro- Marco- Belém – PA (Centro de Saúde Escola do Marco)

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (RESPONSÁVEL PELO ARQUIVO)

Título do Projeto: "Contribuição da Prova Tuberculínica na Investigação da Tuberculose Latente".

O presente estudo consiste na avaliação da contribuição da Prova Tuberculínica na investigação da tuberculose latente a partir da Unidade de Saúde Escola do Marco, referência para a realização do exame. Tem como objetivo principal analisar o rendimento do exame a fim de fortalecê-lo como aliado na detecção da Tuberculose Latente como medida de controle da tuberculose doença. A realização desta pesquisa foi aprovada por um Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme preconiza a Resolução 196/96 do CNS/MS, e por esta instituição. A coleta de dados será realizada durante a consulta de enfermagem que antecede a administração do exame, através de formulários; e, também dos prontuários; por isso solicito sua autorização para ter acesso aos prontuários dos usuários para coletar dados exclusivamente relacionados com o estudo. Haverá risco mínimo aos participantes da pesquisa, relacionados a aplicação do exame, sobre os quais o usuário será bem esclarecido;e receberá se necessário, assistência adequada; quanto a exposição pessoal, não haverá possibilidade pois os dados serão tratados estatisticamente. Não haverá despesas para os participantes, você ou a instituição. Os resultados obtidos trarão relevantes contribuições na luta pelo controle da tuberculose; e, poderão ser divulgados em eventos científicos ou publicados em revistas científicas e outros meios de comunicação. Se você tiver dúvidas e desejar esclarecimentos sobre a pesquisa poderá entrar em contato com a pesquisadora através do telefone e endereço informado abaixo, ou ainda, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa que analisou o projeto, através do telefone 32490236 ou no seguinte endereço: Av. José Bonifácio, nº 1289, Guamá, Belém PA.

Eu ---------- declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que tive oportunidade de esclarecer com a pesquisadora quais quer dúvidas, e que me sinto perfeitamente esclarecido (a) sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que por minha livre vontade, libero os documentos (prontuários) para a coleta de informações para a pesquisa.

Belém,_____de_____ de 20___.

Assinatura do responsável pelo arquivo:_____ RG_____
Assinatura da Pesquisadora:_____COREN_____
End. Profissional: Av. 25 de Setembro- Marco- Belém- Pará
Fone da Pesquisadora: 88824449

APÊNDICE C - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

Contribuição da Prova Tuberculínica na Investigação da Tuberculose Latente

Nº_____ Iniciais_____ Prontuário_____
Data da 1ª PT_____ Nº da Linha no Livro de Registro da PT_____
Data da 2ª PT (Se necessário)_____ Nº da Linha no Livro de Registro da PT_____
1- Sexo: (1) M (2)F 2- Peso _____ 3- Altura_____ 4- IMC_____
5- Desnutrido (1)Sim (2)Não 6- Sobrepeso (1)Sim (2)Não 7- Obeso (1)Sim (2)Não
8- Faixa Etária (em anos completos):
(1)00 a – 05 a (2)06 a - 10 a (3)11 a -20 a (4)21 a - 30 a
(5) 31 a - 40 a (6)41 a - 50 a (7)51 a – 60 a (8)acima de 60 a
9- Escolaridade (em anos de estudo concluídos):
(1) nenhuma (2)01 a - 03 a (3)04 a – 07 a (4)08 a – 11 a
(5) mais de 12 a (6) não se aplica (7) ignorado
10- Tamanho do domicílio: (1)01 a 03 cômodos (2)04 ou mais cômodos
11-Procedência: (1) zona urbana (2)zona rural
(3) Belém: Bairro_____ (4) Região metropolitana_____
12-Vacinado com BCG: (1) Menos de 02 anos (2)A partir de 02 anos
(3) Não vacinado (4)Ignorado
13- Tem diabetes: (1)Sim (2)Não 14- Doença Renal: (1)Sim (2)Não 15- Câncer: (1)Sim (2)Não
16- Já teve TB (1)Sim(2)Não 17- Etilismo:(1)Sim (2)Não 18- Infecções recentes:(1)Sim(2)Não
19-Vacinação recente com vacina com vírus vivo:(1)Sim (2)Não 20-Gestante (1)Sim (2)Não
21- Observado cicatriz de BCG: (1) Sim (2) Não
22-Contato domiciliar de Tb: (1)Sim (2)Não 23-Portador de HIV: (1)Sim(2)Não
24- Profissional de saúde: (1)Sim (2)Não
25-Uso de medicamento imunossupressor(1)Sim (2)Não
26-Outra doença imunodepressora(1)Sim (2)Não Se sim qual _____
27-Leitura da 1ª PT: (1)00 a 04 mm- Negativo (2) igual ou maior que 05 mm- Positivo
28-Leitura da 2ª PT(Se necessário):(1)00a04mm- Negativo(2)igual ou maior que 05mm- Positivo
39-Seguimento em curto prazo (06 meses):
(1) TBL com indicação de tratamento (3) TB Ativa (5) Ignorado
(2) TBL sem indicação de tratamento (4) Negativo para TBL (6) Sem seguimento

APÊNDICE D - ESTATÍSTICAS RESULTANTES DA REGRESSÃO LOGÍSTICA DICOTÔMICA SIMPLES PARA VARIÁVEIS NÃO SIGNIFICATIVAS PARA O MODELO

TABELA A: Estatísticas Resultantes da Regressão Logística Binária simples para variáveis não significativas para o modelo (1.1).

Variáveis	Coeficientes	Erro Padrão	P-valor	Rachão de Chances	IC 95%	
					LI	LS
Constante	-0.2162	0.1764	0.2567	-	-	-
Gênero	-	-	-	-	-	-
Feminino*	-	-	-	-	-	-
Masculino	0.2566	0.2266	1.1326	1.29	0.83	2.02
Constante	0.0951	0.3494	0.6377	-	-	-
Escolaridade	-	-	-	-	-	-
Não alfabetizado*	-	-	-	-	-	-
1 a 3 anos	-0.0418	0.0887	0.6379	0.96	0.81	1.14
4 a 7 anos	7.874	3.9287	0.832	2.44	0.7	3.75
8 a 11 anos	3.324	3.2973	0.472	1.65	0.44	3.01
Maior que 12 anos	-3.341	2.4193	0.749	1.87	0.61	3.23
Não se aplica	-5.9476	0.9374	0.482	1.48	0.55	3.48
Constante	0.0001	0.1811	0.6708	-	-	-
Tamanho do domicilio	-	-	-	-	-	-
1 a 3 cômodos*	-	-	-	-	-	-
4 ou mais cômodos	-0.0972	0.2286	0.6708	0.91	0.58	1.42
Constante	-0.2412	0.4029	0.6408	-	-	-
Procedência	-	-	-	-	-	-
RMB*	-	-	-			
Outros municípios	0.1949	0.419	0.6417	1.22	0.53	2.76
Constante	-0.2146	0.216	0.4072	-	-	-
IMC	-	-	-	-	-	-
Eutrófico*	-	-	-	-	-	-
Desnutrido	0.0805	0.0971	0.4075	1.08	0.9	1.31
Sobrepeso	0.8932	0.4321	0.4215	1.03	0.21	2.17
Obeso	-0.6342	0.3283	0.4444	0.94	0.15	2.05
Constante	-0.081	0.1117	0.2131	-	-	-
Etilismo	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	0.9973	0.8441	0.2374	2.71	0.52	14.18
Constante	0.1503	0.2242	2777	-	-	-
Vacina com BCG	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	-0.2795	0.2578	0.2784	0.76	0.46	1.25
Constante	-0.11	0.21	0.7836	-	-	-
Cicatriz de BCG presente	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	0.0678	0.2469	0.7836	1.07	0.66	1.74
Constante	-0.0436	0.1117	0.2782	-	-	-

Vacinação com o vírus vivo	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	-0.8727	0.8441	0.3012	0.42	0.08	2.19
Constante	-9.002	0.1137	0.2686	-	-	-
Diabetes	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	0.5424	0.4967	0.2748	1.72	0.65	4.55
Constante	-0.0621	0.1115	0.9399	-	-	-
Doença renal	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	0.0621	0.8241	0.9138	1.06	0.21	5.35

TABELA A: Estatísticas Resultantes da Regressão Logística Binária simples para variáveis não significativas para o modelo (1.1) *Continuação.*

Variáveis	Coeficientes	Erro Padrão	P-valor	Rachão de Chances	IC 95%	
					LI	LS
Constante	-0.0737	0.1108	0.0881	-	-	-
Câncer	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	11.2765	116.14	0.9227	1.78	0.32	-
Constante	0.424	0.115	0.1985	-	-	-
HIV	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	-0.7604	0.5967	0.2026	0.4675	0.15	1.5
Constante	0.0001	0.1155	0.0673	-	-	-
Infecções freqüentes	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	-0.7472	0.4208	0.0758	0.4737	0.21	1.08
Constante	-0.0554	0.111	0.594	-	-	-
Doença imunossupres.	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	-0.6377	1.2298	0.604	0.53	0.05	5.89
Constante	-0.0737	0.1108	0.0881	-	-	-
Tuberculose prévia	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	11.2765	115.1499	0.9227	3.28	-	-
Constante	-0.0513	0.1133	0.6977			
Profissional de Saúde	-	-	-	-	-	-
Não*	-	-	-	-	-	-
Sim	-0.2	0.5165	0.6986	0.82	0.3	2.25
Constante	0.3267	0.1142	0.2748	-	-	-
Escarro	-	-	-	-	-	-
Não realizado*	-	-	-	-	-	-
BAAR negativo	0.114	0.2504	0.6488	1.12	0.69	1.83
BAAR positivo	10.8762	45.5579	0.8112	4.52	-	-
Constante	-	-	-	-	-	-
Outros exames	-	-	-	-	-	-
Não realizado*	-	-	-	-	-	-
Sem alteração	-1.606	0.7649	0.342	4.98	1.11	22.31
Com alteração	0.1167	0.6809	0.8639	0.89	0.23	3.38
Constante	1.0394	2.4958	-	-	-	-

Desfecho	-	-	-	-	-	-
Negativa para ILTB*	-	-	-	-	-	-
TB Ativa	1.3956	1.9372	0.7322	0.73	0.02	1.97
ILTB com indicação	-2.485	0.9203	0.0602	1.39	0.17	2.24
ILTB sem indicação	1.3853	0.5829	0.0572	0.67	0.07	1.78

ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM – CAMPUS IV
COMITÊ DE ÈTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS – CEP/Campus IV/CCBS / UEPA
End. Av. José Bonifácio, 1289 CEP: 66063-010 Fone: (091) 3249-0236 Fax: (091) 3249-4671 Ramal: 208, Email: cepenfuepa@yahoo.com.br

Parecer Final

Sr. (a). Pesquisador (a).

O projeto de protocolo (CAAE): **0002.0.321.000-11**, cujo título é: **Avaliação Epidemiológica do rendimento da prova tuberculínica na investigação da tuberculose latente: contribuição para o entendimento da dinâmica da infecção pelo Mycobacterium tuberculosis na região metropolitana de Belém.** Sob a responsabilidade da Pesquisadora **Josiane das Graças Carvalho.** Foi **APROVADO** pelo CEP em 06/04/2011.

Informamos que o pesquisador ao submeter o projeto ao CEP de acordo com a Resolução 196/96 se compromete a:

- Informar qualquer tipo de mudança nos procedimentos, caso ocorram, ao CEP para que possa ser novamente analisado.
- Comunicar imediatamente a interrupção da pesquisa, com justificativa.
- Enviar periodicamente relatório ao CEP sobre o andamento da pesquisa.
- Comunicar imediatamente, qualquer reação adversa no curso da pesquisa.

Belém, 06 de abril de 2011.

Profª. MSc. Carmen Lúcia da Miranda da Silva
Coordenadora do Comitê de Ética/ENF/UEPA
COREN-PA 26516