

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS**

CLEIDE APARECIDA ALVES SOUZA

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO POR *M. TUBERCULOSIS* EM
MATO GROSSO DO SUL, 2016 A 2020.**

**CAMPO GRANDE
2022**

CLEIDE APARECIDA ALVES SOUZA

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO POR *M. TUBERCULOSIS* EM
MATO GROSSO DO SUL, 2016 A 2020.**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de mestre ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias (PPGDIP), da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob a orientação de Dr. Julio Henrique Rosa Croda e Coorientação da Dra. Crhistine Cavalheiro Maymone Gonçalves.

**CAMPO GRANDE
2022**

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO POR *M. TUBERCULOSIS* EM
MATO GROSSO DO SUL, 2016 A 2020.**

Dissertação apresentada à Banca Final Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias (PPGDIP), da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Campo Grande – MS, 24 de maio de 2022.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Julio Henrique Rosa Croda
(UFMS/MS)
Orientador

Profa. Dra. Anamaria Mello Miranda Paniago
(UFMS/MS)
Membro

Profa. Dra. Anete Trajman
(UFRJ/RJ)
Membro

AGRADECIMENTOS

Concluir esta dissertação de mestrado se tornou possível graças à contribuição de pessoas que direta e indiretamente participaram e incentivaram essa. Como tal, agradeço a todos que colaboraram, nomeadamente alguns que desejo destacar.

A Deus, que sempre caminhou ao meu lado e em fortaleceu.

Ao meu marido, André Savoy, que sempre, paciente, auxiliou-me, quando recorria aos seus conhecimentos, e que compreendeu minha indisponibilidade em muitos momentos.

A Crhistine Maymone Gonçalves, que acreditou, incentivou e auxiliou meu ingresso no mestrado, e, como coorientadora ajudou no desenvolvimento deste estudo.

A Marli Marques, que virou dia e noite, mesmo com problemas de saúde, incentivando-me e auxiliando no desenvolvimento e na conclusão do estudo.

Ao Júlio Henrique Rosa Croda, que me apoiou e aceitou ser meu orientador, mesmo diante de tantos compromissos.

A Mariana Croda, que sempre muito simpática me apoiou e apresentou ferramentas que facilitaram a organização da pesquisa.

A Eunice Cunha, que sempre me incentivou a pesquisar e a crescer profissionalmente.

A Renato Siqueira e Daniel Henrique, *experts* em informática, pelo apoio na construção de mapas, tabelas e figuras.

As amigas Geisa Poliane, Heloisa do Valle e Ana Paula Mijolaro, colegas de trabalho e grandes incentivadoras.

Aos professores que me proporcionaram aulas de grande relevância para conhecimento profissional e acadêmico.

A minha família, à qual tenho muito orgulho de pertencer, que sempre incentivou meus estudos.

Aos responsáveis por autorizarem minha disponibilidade para seguir com o mestrado.

Ao Eduardo, da secretaria PPGDIP/FAMED/UFMS, que sempre me atendeu prontamente e ajudou-me nos questionamentos.

A todos os amigos que acompanharam minha trajetória e torceram por mim.

E, por fim, ao meu cachorrinho “Chefe”, que ficou acordado e me fez companhia enquanto dava continuidade aos estudos.

A todos, minha eterna gratidão pela confiança, companheirismo e pelos momentos de alegria e tristeza em que estiveram ao meu lado.

RESUMO

Considera-se infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (ITB), quando o indivíduo entra em contato com o bacilo, a partir de um indivíduo com tuberculose (TB) pulmonar ou laríngea. O bacilo permanece viável sem causar tuberculose doença (TBD), mas a reativação pode ocorrer, se o indivíduo apresentar condições que favoreçam a multiplicação celular, como em pacientes imunossuprimido, com comorbidades ou em terapia imunossupressora. O tratamento preventivo da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (TPT), em populações com alto risco de desenvolver TBD, faz parte das estratégias de eliminação da TB. Este estudo, realizado em Mato Grosso do Sul, descreve a epidemiologia da ITB, no período de 2016 a 2020. Estudo transversal, descritivo com componente analítico, abrange 79 municípios do estado utilizando dados secundários do SINAN; LABGERENCIAL; IL-TB e fichas físicas de notificação (FN-ITB) para o período e/ou municípios sem implantação IL-TB. Os dados foram organizados e processados com o programa Microsoft excel-2016, linguagem “R” e ferramenta QGis de geoprocessamento. As análises compreenderam estatística descritiva e inferenciais com intervalo de confiança a 95% (IC_{95%}) para proporções sociodemográficas e odds ratio para o desfecho estimativa de modelagem do tipo Logit e nível de significância $p < 0,05$. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, CAAE: 30719320.0.0000.0021. Foram incluídas 968 pessoas em TPT, sendo 773 (3,97% - IC[3,69%; 4,25%]) provenientes de contatos de TBD que resultou em maior proporção de tratados entre os contatos sem confirmação laboratorial do que aqueles contatos com confirmação laboratorial (102 (4,00% - IC[3,29%; 4,86%], 491 (3,01% - IC[2,76%; 3,29%],) respectivamente). Outros 195 relacionados a indivíduos sem história de contato, entre eles 32 PVHIV representando menos de 5% em relação as PVHIV com $CD4 \leq 350$ células/mm³ 32/741 (4,31%). Comparado as faixas etárias a concentração foi entre 1 a 20 anos e maiores de 51 anos (IC 95% = 55,68%, (48,57; 63,57), com predomínio do sexo feminino (IC 95% = 53,31 (50,10; 56,48) e indígenas (43,18%, IC_{95%}:40,04-46,37). Com implantação do IL-TB houve acréscimo de municípios notificantes (13 para 50) e de pessoas notificadas em TPT (147%), municípios com pacientes de TB com confirmação laboratorial apresentaram razão de contatos registrados (5,06) superior a dados estatísticos de moradores por domicílio. Houve consonância dos exames de exclusão de TB e indicação de ITB com os critérios protocolares em 88,50% dos indivíduos que realizaram todos os exames. Correlacionando o tratamento com rifampicina e isoniazida, a rifampicina apresentou melhor desempenho no número de doses tomadas (80%). A frequência de conclusão por tratamento completo foi significativamente superior entre a população indígena e naqueles indivíduos que realizaram todos os exames. Conclui-se lacunas nas indicações de tratamento, principalmente entre os contatos de TB e fortalecimento de indicação de TPT nos grupos prioritários. A implantação do IL-TB apresentou-se eficaz quanto ampliação de notificados, monitorados e tratados de ITB.

Palavras-chave: Tratamento preventivo da tuberculose; Vigilância epidemiológica; Sistemas de informação.

ABSTRACT

Mycobacterium tuberculosis (ITB) infection is considered, when the individual comes into contact with the bacillus from an individual with pulmonary or laryngeal tuberculosis (TB). The bacillus remains viable without causing tuberculosis disease (DTB), but reactivation can occur if the individual has conditions that favor cell multiplication, such as in immunosuppressed patients, with comorbidities or in immunosuppressive therapy. Preventive treatment by *M. tuberculosis* (TPT) infection, at high risk of developing DTB, is part of TB resolution strategies. This study, accomplished in Mato Grosso do Sul, describes the epidemiology of TBI, from 2016 to 2020. Cross-sectional, descriptive study with an analytical component, covering 79 municipalities in the state using secondary data from SINAN; LABGERENCIAL; IL-TB and physical notification forms (FN-TBI) for the period and/or municipalities without IL-TB implementation. The data were organized and processed with the Microsoft Excel-2016 program, “R” language and QGIS geoprocessing tool. The analyzes comprised descriptive and inferential statistics with a 95% confidence interval (95%CI) for sociodemographic proportions and odds ratios for the outcome estimate of Logit-type modeling and a significance level of $p < 0.05$. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Mato Grosso do Sul, CAAE: 30719320.0.0000.0021. 968 people were included in TPT, with 773 (3.97% - CI [3.69%; 4.25%]) coming from DTB contacts, which resulted in a higher proportion of treated among contacts without laboratory confirmation than those contacts with laboratory confirmation (102 (4.00% - CI [3.29%; 4.86%], 491 (3.01% - CI [2.76%; 3.29%]) respectively). Other 195 related to individuals with no history of contact, including 32 PLHIV representing less than 5% of PLHIV with $CD4 \leq 350$ cells/mm³ 32/741 (4.31%). Compared to age groups, the concentration was between 11 and 20 years old (CI 95% = 18.90 (16.51; 21.55), with a predominance of females (CI 95% = 53.31 (50.10; 56.48) and indigenous people (43.18%, CI95 %:40.04-46.37. With the implementation of IL-TB, there was an increase in notifying municipalities (13 to 50) and in people notified in TPT (147%), municipalities with TB patients with laboratory confirmation showed a contact ratio registered (5.15) higher than the statistical data of residents per household. and consonance of the TB exclusion exams and TBI indication with the protocol criteria in 88.50% of the individuals who underwent all the exams. Correlating treatment with rifampicin and isoniazid, rifampicin showed better performance in the number of doses taken (80%). The frequency of completion of complete treatment was significantly higher among the indigenous population and in those individuals, who underwent all examinations. It concludes gaps in treatment indications, mainly among TB contacts and strengthening of TPT indication in priority groups. The implementation of the IL-TB proved to be effective in terms of expanding the number of reported, monitored and treated TBIs.

Keywords: Tuberculosis preventive treatment; Epidemiological surveillance; Information systems.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Indicações de tratamento da infecção pelo MTB no Brasil.....	21
Figura 2 - Distribuição dos pacientes de TBD notificados, segundo forma clínica da doença, número de contatos registrados, número de contatos examinados e número de tratamentos de ITB, Mato Grosso do Sul, 2016-2020*	30
Figura 3 - Evolução anual do número de municípios que notificaram TPT, Mato Grosso do Sul, 2016 - 2020* (n=79).....	33
Figura 4- Número de tratamentos da infecção pelo <i>M. tuberculosis</i> notificados, Mato Grosso do Sul, 2016 - 2020* (n=79).....	33
Figura 5 - Critérios utilizados para exclusão de tuberculose ativa (RX) e para diagnóstico de ITB (TT ou IGRA), entre os pacientes com indicação de tratamento da ITB, Mato Grosso do Sul, 2016-2020* (n=968).....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição de outras indicações para tratamento da ITB, sem história de contato recente com TBD, Mato Grosso do Sul, 2016 - 2020*.....	31
Tabela 2 - Características demográficas e vacina com BCG dos pacientes tratados de ITB, Mato Grosso do Sul, 2016 – 2020 (n=968).....	32
Tabela 3 - Municípios que registraram TPT, a partir dos contatos registrados/examinados dos pacientes de tuberculose com confirmação laboratorial, Mato Grosso do Sul, 2016 - 2020*.....	34
Tabela 4 - Regime terapêutico utilizado entre os tratamentos da ITB, Mato Grosso do Sul, 2016 a 2020* (N=968).....	36
Tabela 5 - Desfecho do tratamento (Tratamento completo versus Abandono) e variáveis independentes <i>Odds Ratio</i> (OR).....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
CD4	<i>Cluster of differentiation 4</i>
CD8	<i>Cluster of differentiation 8</i>
CE	Comitê Europeu
CGDR	Coordenação Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas
DCCI	Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis
DSEI	Distrito Sanitário Especial Indígena
DEVIT	Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis
FDA	US Food and Drug Administration
FN-ITB	Fichas de Notificação das Pessoas em Tratamento da ITB
GPNCT	Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGRA	Teste de liberação de Interferon Gama por método de Elisa
ITB	Infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
IL-TB	Sistema de Informação para notificação de pessoas em tratamento de ITB
MS	Ministério da Saúde
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPD	Derivado Proteico Purificado (do inglês, Purified Protein Derivated)
PPL	População Privada de Liberdade

PVHIV	Pessoa vivendo com HIV
QTF	QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QTF)
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais de CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV
SISGENO	Sistema de Controle de Exames de Genotipagem
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TBD	Tuberculose doença
TBST	Teste cutâneo baseado em antígeno (do inglês Antigen Based Skin Test)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDO	Tratamento Diretamente Observado
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TPT	Tratamento Preventivo da Tuberculose
TRM-TB	Teste Rápido Molecular para Tuberculose
T-SPOT	QuantiFERON-TB T-SPOT
TT	Teste tuberculínico
UF	Unidade Federada
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 Tuberculose no âmbito da saúde coletiva.....	14
2.2 Patogênese da Tuberculose.....	15
2.3 Vigilância da infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> no Brasil	16
2.4 Diagnóstico da infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> no Brasil	18
2.5 Tratamento da infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	20
2.6 Rastreio da infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	23
3 OBJETIVOS	25
3.1 Objetivo Geral	25
3.2 Objetivos Específicos	25
4 MATERIAL E MÉTODO	26
4.1 Tipo, local e período de estudo.....	26
4.2 População e abrangência da pesquisa.....	26
4.3 Etapas da pesquisa e fonte de dados.....	27
4.3.1 Consulta ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).....	27
4.3.2 Consulta ao Sistema IL-TB para pessoas em tratamento de ITB e as Fichas de Notificação das Pessoas em Tratamento da ITB (FN-ITB).....	27
4.3.3 Consulta ao Sistema LABGERENCIAL.....	27
4.4 Organização e análise dos dados	28
4.5 Aspectos Éticos	28
5 RESULTADOS	30
6 DISCUSSÃO	38
7 CONCLUSÃO.....	43
8 REFERÊNCIAS	45

ANEXO A - FICHA DE NOTIFICAÇÃO/INVESTIGAÇÃO DE INFECÇÃO LATENTE DA TUBERCULOSE	53
---	-----------

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou, em sua publicação *Global Tuberculosis Report 2020*, a existência de dois bilhões de indivíduos infectados com *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), dos quais 5 a 10% evoluirão para a doença. No entanto, os mais suscetíveis são as pessoas que têm o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), as subnutridas, as diabéticas, as tabagistas e as que abusam de álcool (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

A infecção pelo MTB ocorre quando o bacilo entra nos pulmões por inalação. Nas pessoas em que o sistema imunológico está enfraquecido, há possibilidades de multiplicação celular e, caso isso ocorra e o grânulo formado durante o estado de latência seja rompido, desenvolve-se a infecção ativa e o indivíduo passa a apresentar febre, fadiga, suor noturno, perda de apetite, de peso, e pode transmitir a doença (PAI *et al.*, 2016).

Desde o Plano Nacional para o Controle da Tuberculose, lançado em 1998, observa-se o fortalecimento das estratégias de atuação frente à prevenção da doença (TBD), tais como: Tratamento Preventivo para Tuberculose (TPT) principalmente para os grupos de risco (contatos de bacilíferos, menores de 5 anos, pessoas com HIV, pessoas que fazem uso de terapia imunossupressora, dentre outros), padronização dos registros e controle de tratamento (BRASIL, 1998).

No entanto, apenas em 2018, com o desenvolvimento de um sistema nacional online, denominado Sistema de Informação para Notificação de Pessoas em Tratamento de ITB (IL-TB), os registros podem ficar disponíveis em todos os níveis (municipal, estadual e federal), permitindo consultas e acompanhamento dos tratamentos (BRASIL, 2018b).

Segundo registros do Ministério da Saúde, entre 2018 e 2021, 76.507 pessoas iniciaram o TPT e 49.947 o completaram. O perfil sociodemográfico desses pacientes mostra que cerca de 42.000 mulheres e faixa etária predominante entre 15 a 59 anos, com destaque para a região sudeste que concentrou 56,30% do total notificado. Dentre as indicações de tratamento 43.042 (57,30%) correspondiam a contato de pessoas com TB, 12.253 (16,30%) de pessoas vivendo com HIV e, 11.287 (15%) de pessoas em terapia imunossupressora. Estes dados apontam também que na região Centro Oeste, Mato Grosso liderou com 1.432 notificações e Mato Grosso do Sul ocupou o 2º lugar, com 867 notificações (BRASIL, 2022a).

O diagnóstico e o tratamento da Infecção pelo MTB (ITB) são de relevância para a saúde pública mundial, especialmente em grupos de alto risco, tendo em vista que cerca de 10 milhões

de novos casos ocorrem anualmente, levando ao óbito 1,2 milhões de pessoas. Entre esses casos de óbitos, 208 mil estão relacionados às 476.774 pessoas que vivem com o HIV e estão coinfectados com TB (BRASIL, 2021a; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Assim, reconhecendo-se a importância de reduzir a ocorrência de novos casos e infecções pelo MTB, este estudo descreve a epidemiologia da ITB em Mato Grosso do Sul, bem como a adesão ao protocolo da vigilância da ITB e seus indicadores de monitoramento e avaliação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Tuberculose no âmbito da saúde coletiva

O MTB, agente causador da TB, foi descoberto por Robert Koch, em 1882; até então, a doença era considerada hereditária e recebia o nome de tísica. Após a descoberta, houve uma mudança na visão da saúde pública, sobre o tratamento e prevenção da doença. Embora o número de doentes fosse crescente, na época não se configurava uma epidemia, pois a preocupação em saúde pública estava voltada à destruição de cortiços, que eram considerados locais perigosos tanto pela propagação de doenças (condições de vida, moradia e higiene) quanto por abrigar pessoas perigosas (diferenciação e o repúdio social) que conspiravam contra o governo (GONÇALVES, 2000).

Ao final do século XIX, foram criadas instituições para o controle da TB - o dispensário e o sanatório. O primeiro era responsável pela procura dos focos de contágio, difusão de noções de higiene e à prestação de assistência médica e social aos doentes inscritos. Os sanatórios eram voltados ao isolamento nosocomial e tratamento continuado, portanto, tratava-se de um local de isolamento e morte (ANTUNES; WALDMAN; MORAES, 2000). Segundo Bertolli Filho (2001, p.11), esses espaços promoviam ... “uma exclusão do mundo dos sadios pela permanência por longos períodos – senão pelo resto da vida” (BERTOLLI FILHO, 2001).

Após a descoberta do bacilo, outros achados foram importantes no combate à TB. Em 1921, a criação da vacina BCG por Albert Calmette e Camille Guérin, (PEREIRA *et al.*, 2007); em 1940, o raios-X; em 1950, a descoberta da quimioterapia antibiótica (tratamento de 18 meses); e, em 1970, a quimioterapia de curta duração orientada por seis meses (RABAHI *et al.*, 2017). O tratamento diretamente observado (TDO) foi instituído em 1999; desde 2004, a OMS lançou as recomendações de atividades colaborativas TB-HIV, com o objetivo de apoiar os programas na implementação e expansão dessas atividades (BRASIL, 2017b).

Em 2014, durante a Assembleia Mundial de Saúde, a OMS lançou a nova estratégia global para enfrentamento da TB, a denominada “End TB”, com a visão de um mundo livre da doença até 2035, cujo objetivo é reduzir em 90% os casos de infecção e em 95% os de óbitos, até 2035 (BRASIL, 2017a).

No Brasil, destaca-se o ano de 1979, no qual ocorreu a padronização do regime terapêutico com distribuição gratuita pelo governo brasileiro. Outro marco foi o lançamento do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), em 1980, que organiza e elabora planos e políticas públicas voltados para a promoção, prevenção e assistência às pessoas no

controle da TB (GONÇALVES, 2000). Em 1996, a implantação do Plano Emergencial para Controle da Tuberculose foi impulsionado pela baixa resposta de resultados, no controle da doença (BRASIL, 2019a). Já em 2013, tem-se o avanço com as recomendações para manejo TB-HIV (BRASIL, 2013).

Outros marcos do controle da TB no Brasil envolvem a publicação do manual de técnicas de aplicação e leitura de TT e incorporação do Teste Rápido Molecular para diagnóstico da TB (TRM-TB), ambos em 2014 (BRASIL, 2014). Para o tratamento da TBD em crianças, implantaram-se, por meio do PNCT, em 2020, as doses fixas pediátricas: rifampicina 75mg, isoniazida 50mg e pirazinamida 150mg (RHZ) (BRASIL, 2020a).

2.2 Patogênese da Tuberculose

A infecção causada pelo MTB ocorre quando uma pessoa inala partículas em forma de aerossóis que contêm bacilos oriundos das vias aéreas respiratórias, quando da fala, tosse ou espirro de outra pessoa com TBD. Esses bacilos atingem alvéolos dos pulmões e encontram os macrófagos alveolares como primeira linha de defesa e, em seguida, invadem o tecido intersticial pulmonar para acessar o parênquima, o que gera uma resposta multicelular denominada granuloma. Quando a bactéria fica aprisionada nesse granuloma, diz-se que está em estado de latência e o indivíduo mantém-se assintomático. Em decorrência de alguns fatores como queda da imunidade, comorbidades ou uso de terapia imunossupressora, pode ocorrer multiplicação intracelular e rompimento do granuloma; desse modo, ocorre a infecção pulmonar (sintomática de febre, fadiga, suor noturno, perda de apetite e peso), bem como a propagação por canais linfáticos ou através da corrente sanguínea para tecidos e órgãos mais distantes (linfonodos regionais, ápice do pulmão, rins, cérebro e osso, entre outros) (PAI *et al.*, 2016; LOPES, JANSEN, CAPONE, 2006).

Um estudo sobre o ciclo de vida imunológico da TB demonstra vários estágios na resposta imune humana ao MTB, com pouca restrição ao crescimento bacteriano na primeira resposta imune e início tardio de resposta de células T específicas. Porém, com o início da resposta celular de linfócitos T CD₄⁺ e T CD₈⁺ (células de defesa imunológica) pode ocorrer a interrupção do crescimento bacteriano, tornando o indivíduo assintomático, não transmissor, mas portador de infecção por *M. tuberculosis*, (ERNST, 2012).

No estado de dormência da MTB, a bactéria se mantém nos tecidos, sem se replicarem, durante meses ou anos, sem causar a doença, o que se manifesta como uma infecção crônica assintomática em até 90% das pessoas infectadas - conhecida como infecção por *M.*

tuberculosis (RITTERSHAUS, BAEK, SASSETTI, 2013; WAYNE, 1994). Por outro lado, 5% - 10% das pessoas infectadas desenvolverão a TB ativa, enquanto outras podem eliminar o patógeno (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020; KOUL *et al.*, 2011).

As micobactérias podem residir em antigas lesões pulmonares granulomatosas (no macrófago e/ou caseo), linfonodos pulmonares ou tecido adiposo, que é descrito como um grande reservatório que abriga micobactérias dormentes e as preserva de agentes antimicrobianos e do sistema imunológico do indivíduo (PARRISH, DICK, BISHAI, 1998).

Quando a imunidade do indivíduo está comprometida e as condições ambientais em torno do MTB tornam-se propícias à sua reativação, esses bacilos aceleram a replicação, levando à necrose dos macrófagos infectados e à liberação de micobactérias intracelulares, que podem infectar novas células e se espalhar para outros tecidos (DIETRISH *et al.*, 2015; WOOLHISER *et al.*, 2007). Além de sua capacidade de reativação, o importante papel da dormência, na história natural da TB, reside no fato de que as micobactérias dormentes são potencialmente infecciosas, visto que podem ser mais infecciosas do que micobactérias metabolicamente ativas no escarro de pacientes com TB pulmonar (DATTA *et al.*, 2017).

As citocinas também desempenham papel fundamental na eliminação do bacilo da TB, em que o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é considerado essencial na formação do granuloma. A sua inativação, através de medicamentos que agem como antagonistas do TNF- α , pode provocar a reativação da ITB (LAPA, 2012).

2.3 Vigilância da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil

A vigilância da ITB no Brasil, anteriormente ao ano de 2018, mostrou-se restrita a alguns grupos (população com HIV-AIDS, pessoas em uso de imunossupressores, prevalência da infecção na população privada de liberdade-PPL, entre outros), razão por que não foi possível obter informações sobre o panorama da ITB no país. Segundo a Coordenação-Geral do PNCT, as informações eram obtidas por meio de inquéritos, que não representavam o cenário epidemiológico da época, pela ausência de padronização na coleta dos dados ou até mesmo a ausência da vigilância da ITB em algumas Unidades Federadas (UF) (BRASIL, 2018b).

Sabe-se que até 2018 as notificações de ITB eram feitas em fichas físicas, arquivadas nos Programas Municipais de Controle da Tuberculose Municipal (PMCT) e enviadas cópias ao PECT, restringindo as informações ao âmbito estadual. Em decorrência da ausência de dados, levando-se em conta o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose, nesse mesmo ano implantou-se o Sistema de Informação de pacientes em tratamento de infecção da TB (IL-TB),

por meio do qual as notificações são alimentadas online e geram indicadores para o monitoramento e avaliação das ações de vigilância, desde a unidade notificadora até o nível municipal, estadual e nacional. Esse recurso possibilitou o acompanhamento das pessoas em tratamento da ITB, o desenvolvimento do panorama epidemiológico, monitoramento do cuidado e informações de qualidade para a tomada de decisão nos territórios (BRASIL, 2018b).

Esse sistema de notificação apresenta também variáveis (perfil sociodemográfico, indicações, regime terapêutico utilizado, exames, entre outros) que permitem conhecer as características do indivíduo em TPT, identificar se o público prioritário está contemplado e o percentual de pessoas em tratamento com os medicamentos fornecidos pela rede de saúde (BRASIL, 2022a).

Os dados sobre a pessoa que será submetida ao TPT devem ser inseridos diretamente no sistema de informação, pela unidade de saúde que fez tal identificação e que iniciará o tratamento. Na falta de acesso a um computador com internet, a ficha de notificação impressa (ANEXO A) deverá ser preenchida e encaminhada ao primeiro nível informatizado, para que seja incluída no IL-TB (BRASIL, 2018b).

No estado de Mato Grosso do Sul, a implantação do sistema IL-TB teve início em novembro de 2018, primeiramente em Campo Grande, com um programa de capacitação realizado pelo PNCT com apoio do Programa Estadual de Controle da Tuberculose (PECT). Posteriormente, os outros municípios receberam capacitação pela equipe técnica do PECT; ao todo foram alcançados 79 municípios sulmatogrossenses, em 2021.

A partir de 2018, como resultado desses avanços, a vigilância da ITB tem mostrado melhorias positivas no fluxo da informação e nos instrumentos utilizados, além do aumento no rastreio, diagnóstico e tratamento da ITB. Dados de 2022 revelam que 25 unidades federadas (UF) receberam capacitação para utilização do sistema IL-TB, o que possibilitou a identificação, no país, de 76.507 pessoas em TPT e 49.947 com tratamento completo, entre 2018 a 2021. Além disso, foi possível conhecer o perfil sociodemográfico, os desfechos de tratamento e as possibilidades de avaliar informações pelo acompanhamento da série histórica (BRASIL, 2022c).

Não obstante, sabe-se que um dos desafios no controle da TB até 2035 (preconizado pela OMS) é realizar, sistematicamente, a vigilância da ITB (BRASIL, 2017a).

2.4 Diagnóstico da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil

Em relação ao diagnóstico, em 1965 recomendações internacionais indicaram a realização do Teste Tuberculínico (TT) em populações vulneráveis e, em 1993, juntamente com a *Union Against Tuberculosis and Lung Diseases*, a OMS ratificou essa medida como de relevância ao TPT (GETAHUN *et al.*, 2010). Já para as pessoas com HIV coinfectadas com TB, somente em 1997 o *Centers for Disease Control and Prevention* dos EUA orientou a realização do TT (CDC, 1997).

No Brasil, o TT é o exame amplamente utilizado para a detecção da ITB, que consiste na inoculação intradérmica do derivado proteico purificado do MTB (*Purified Protein Derivative-PPD*) para medir a resposta imune celular a esses antígenos. Esse processo desencadeia uma reação do tipo antígeno-anticorpo seguida de uma resposta celular de linfócitos T sensibilizados, que se ativam com a reexposição ao antígeno do bacilo, resultando na formação de eritema e edema no local da aplicação (BRASIL, 2014).

A aplicação é realizada no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, via intradérmica, na dose de 0,1ml; a leitura da endureção deve ser realizada 48 a 72 horas após a aplicação, podendo ser estendida para 96 horas. O resultado deve ser registrado em milímetros (mm), inclusive quando não houver endureção deverá ser registrado zero mm. O indivíduo é considerado infectado quando o resultado for superior a 5 mm (BRASIL, 2014).

Alguns cuidados devem ser observados para aplicação do TT, haja visto a existência de fatores que podem interferir no resultado da leitura e gerar tanto laudos falso-positivos quanto falso-negativos. Constituem fatores inerentes: a) ao indivíduo - neoplasia, gravidez, uso de corticoide, imunodepressão grave etc.; b) ao serviço - conservação e armazenamento; c) ao PPD - endureção pode apresentar tamanhos diferentes quando armazenado em frascos com maior ou menor quantidade do produto (RUFFINO-NETTO *et al.*, 2005); d) ao profissional - administração (profundidade da aplicação, quantidade insuficiente) e leitura (medida incorreta, não utilização de régua), razão por que é necessário que o profissional esteja capacitado para conduzir a aplicação e leitura corretamente (BRASIL, 2014).

Outro teste para diagnóstico da ITB, incorporado recentemente, em 2022, no sistema público de saúde é o Interferon Gama Release Assay (IGRA) - NOTA INFORMATIVA Nº 2/2022-CGDR/DCCI/SVS/MS - Recomendações para utilização do IGRA para o diagnóstico laboratorial da ITB. O IGRA quantifica, por meio de um ensaio enzimático (ELISA), os níveis de interferon-gama liberados pelas células “T” de memória após estimulação de sangue total com antígenos específicos do MTB (CELLESTIS QIAGEN COMPANY, 2013).

Existem dois testes comercializados internacionalmente do IGRA: o QuantiFERON-TB Gold Plus In-Tube (QTF) e o T-SPOT, ambos aprovados pelo FDA (US Food and Drug Administration), Health Canada e CE (Comitê Europeu), porém, apenas o QTF está disponível na rede pública brasileira (SIQUEIRA, 2019).

O IGRA é recomendado para grupos específicos, tais como: pessoas que têm HIV (PVHIV) com contagem de linfócitos T- CD4+ ≤ 350 células/mm³; crianças que tenham tido contato com pacientes de TB ativa, entre 2 e 10 anos de idade e pessoas candidatas a transplante de células-tronco (Brasil, 2022 b).

Ambos os testes, TT e IGRA, são precisos para detectar ITB, cada um apresenta vantagens e desvantagens (TRAJMAN, STEFFEN, MENZIES, 2013). O TT é de fácil execução, baixo custo e não requer infraestrutura laboratorial; contudo, depende de boa técnica de execução, requer o retorno do indivíduo para leitura, pode apresentar resultados falsos positivos ou negativos, por reação cruzada com outras micobactérias não tuberculosas e o efeito booster (falsa impressão de conversão do teste). No IGRA, essas reações cruzadas são significativamente reduzidas, contudo, o teste é de custo elevado, exige infraestrutura laboratorial e transporte rápido das amostras (DUARTE, 2009).

A OMS realiza estudos sobre novas técnicas de testes para diagnóstico da MTB, com vistas a atingir a meta preconizada para 2035 e também, por estimar que um quarto da população mundial está infectada com o complexo de MTB. Um dos estudos propôs mensurar a resposta imunológica mediada por células que respondem a antígenos específicos de MTB (ESAT6 e CFP10); os achados indicaram especificidade equivalente ao IGRA, com resultados mais confiáveis em crianças e pessoas com HIV, quando comparados ao TT. Essa nova classe de testes cutâneos denominada *Antigen Based Skin Tests-TBST* utilizou três testes: C-TB (origem indiana), C-TST (origem chinesa) e Diaskitest (origem russa). Os achados sugerem que o TBST seja melhor que o TT, com base na comparação com populações vacinadas com BCG, um dado considerado importante para se reduzirem falsos negativos no TT. No entanto, a OMS reafirma a necessidade de maiores estudos e de se aguardar a regulação e indicação, antes da implantação do TBST (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022a).

Outro estudo da OMS refere-se à comparação de cinco testes IGRA: Beijing Wantai's TB-IGRA (Wantai), QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus), QIArearch QuantiFERON-TB (QIArearch), Standard E TB-Feron ELISA (TBF) e T-SPOT.TB 8 (T-Cell Select), que visa compará-los aos recomendados pela OMS. Foram analisados os seguintes aspectos: sensibilidade, especificidade, concordância e reprodutibilidade. Os resultados obtidos nesse pareamento apontaram diferenças em relação à sensibilidade e especificidade em determinados

grupos, embora nem todos os subgrupos estivessem disponíveis para análise. Em relação ao QTF-Plus, quando comparado ao IGRAs recomendados pela OMS, apresentou resultado semelhante quanto à precisão preditiva de desenvolvimento de TBD, exceto em PVHIV. Limitações foram encontradas para a realização de análises comparativas, no entanto, consideraram-se avanços em estudos de evidências científicas para testes diagnósticos, com a sinalização de que sejam realizados outros estudos. Vale ressaltar que o T-Spot sem o uso de T-Cell continua sendo recomendado pela OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022b).

O avanço da ciência no desenvolvimento de novos testes diagnósticos faz-se necessário com a maior brevidade, já que as estimativas mundiais indicam a ITB como relevante problema de saúde pública pelo risco de adoecimento. Testes custo-efetivos, com acurácia, sensibilidade e especificidade devem estar disponíveis para que um diagnóstico precoce possa ser feito e se evite a TBD. No entanto, segundo a OMS não há teste padrão ouro para identificar a ITB; além do mais, os testes disponíveis TT e IGRA, pelo fato de requererem uma resposta imune competente, não são totalmente confiáveis como risco para TBD (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Portanto, há necessidade de se prever a inclusão de novos métodos diagnósticos no SUS, tão logo sejam recomendados pela OMS com evidências científicas.

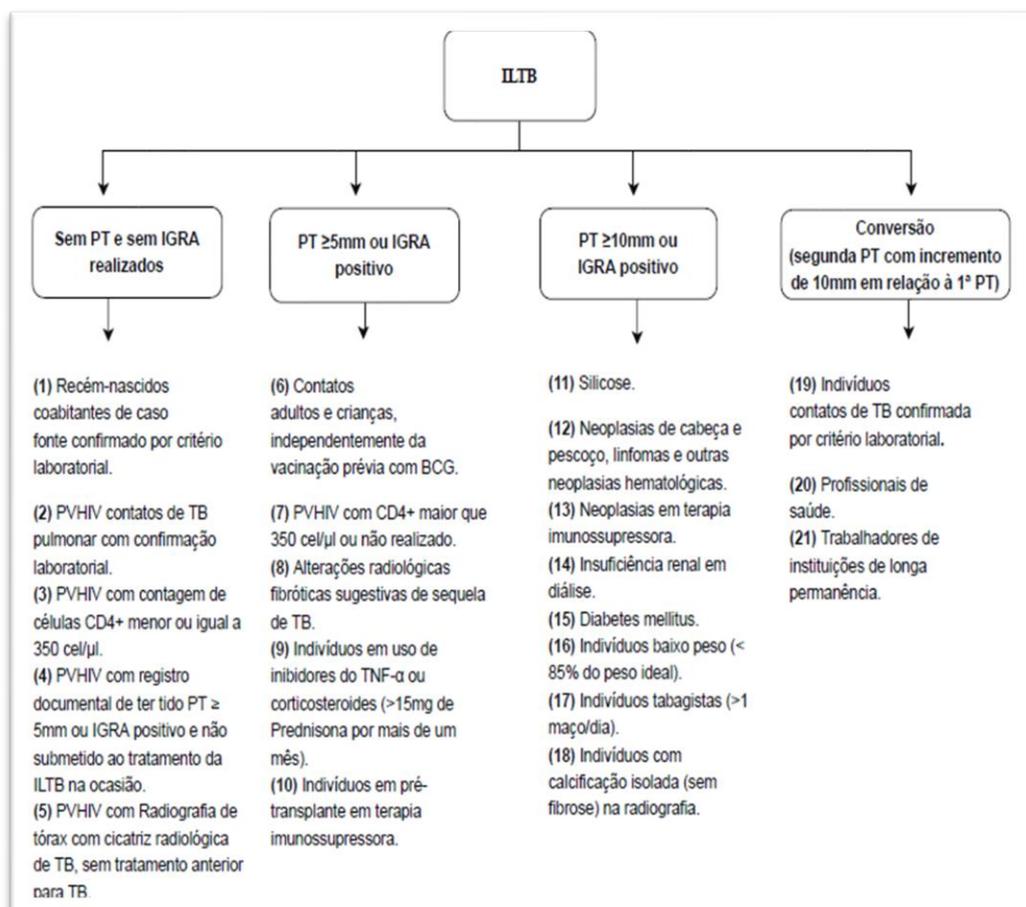
2.5 Tratamento da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*

O tratamento adequado da ITB reduz o risco de evolução da infecção para doença ativa em 60% a 90% das pessoas infectadas, uma variação que está relacionada à duração e à adesão ao tratamento (SMIEJA *et al.*, 1999). Um estudo acompanhou crianças, do nascimento até sete anos incompletos, cujos resultados estimam em 23% a prevalência de ITB, na infância, com evolução para TBD. No estudo, não foram encontradas diferenças entre crianças expostas ao HIV as que não são expostas à doença (MARTINEZ, 2021).

Atualmente, com relação à ITB, utilizam-se os critérios protocolares vigentes no Brasil, que são pautados em cinco pilares: 1- identificação da pessoa com maior probabilidade de ter a ITB ou com maior risco de adoecimento (principalmente os contatos de TB ativa); 2 - identificação da pessoa com ITB (avaliação e exames); 3 - indicação correta de tratamento; 4 - notificação dos indivíduos em tratamento; e 5 - monitoramento e avaliação da realização do tratamento (BRASIL, 2018b).

As indicações de tratamento da ITB são direcionadas para pessoas com pré-disposição a desenvolverem a doença ativa (Figura 1), destacando-se a importância do tratamento de pessoas que tiveram contato recente com pacientes de TB, com confirmação laboratorial, de

peças com HIV (SANTOS *et al.*, 2017a) e de peças que fazem uso de imunossupressores anti-TNF- α (ANTON *et al.*, 2019; HATZARA, 2015). Em 2018, a nota informativa nº 11/2018-DIAHVS/SVS/MS implementou as recomendações para TPT para peças coinfetadas por TB-HIV (BRASIL, 2018a).



Fonte: Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose no Brasil (BRASIL, 2019a, p. 165-166).

Figura 1 - Indicações de tratamento da infecção pelo MTB no Brasil.

No Brasil, três medicamentos são utilizados no tratamento: isoniazida, rifampicina e rifapentina; contudo, durante o período do estudo, somente dois medicamentos estavam disponibilizados: a isoniazida (180 doses, que podem ser tomadas de seis a nove meses, ou 270 doses, tomadas de nove a doze meses) ou a rifampicina (120 doses, tomadas de quatro a seis meses) (BRASIL, 2022c).

Com relação à indicação da isoniazida de 100 mg, recomendada para crianças e adultos menores de 50 anos, tem-se a seguinte posologia: isoniazida de 100mg, dose de 5 a 10mg/kg/dia, sendo a dose máxima de 300mg/dia. A isoniazida de 300mg isolada é indicada apenas para pacientes portadores de HIV. Em relação à indicação da rifampicina, para pacientes de

hepatopatias prévias, contatos de monorresistência à isoniazida, pessoas acima de 50 anos e crianças, a posologia é a seguinte: rifampicina 10 mg/kg de peso até a dose máxima de 600 mg/dia (BRASIL, 2018b). Tratamentos curtos são mais tolerados e se têm mostrado como alternativas seguras e eficazes à isoniazida, a exemplo da rifampicina (CHEE *et al.*, 2018).

Os regimes de tratamento tradicionais, de seis a nove meses de isoniazida, são considerados eficientes, conforme estudo realizado em indígenas no EUA, Canadá e Groelândia, que apontaram uma redução de 10% no risco de TB (DEGHANI, 2018). No entanto, o Comitê de Profilaxia da União Internacional Contra a Tuberculose ressalta que, conquanto a incidência de TB seja reduzida, pelo menos em 65% dos pacientes que são tratados, o tratamento apresenta a desvantagem de ser longo e provocar um efeito colateral grave, a hepatite, embora não seja frequente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1982).

Em 2021, o Ministério da Saúde divulgou a nota informativa nº 5/2021-CGDR/DCCI/SVS/MS, por meio da qual disponibiliza o medicamento rifapentina em comprimidos de 150mg, para compor o regime de tratamento 3HP (três meses de rifapentina mais isoniazida), o qual se mostra vantajoso devido à redução do tempo de tratamento e de as doses poderem ser administradas semanalmente (BRASIL, 2021b).

Uma revisão sistemática mostra que o esquema 3HP é tão seguro e eficaz quanto outros regimes e atinge níveis significativamente elevados de tratamentos concluídos, além de adotar a terapia diretamente observado (TDO); em países com baixa e média renda, esse esquema pode melhorar a questão da notificação e reduzir os riscos de efeitos adversos, em decorrência de as visitas serem semanais (NJIE *et al.*, 2018).

Outro estudo, este realizado com profissionais de saúde na Coreia do Sul, mostra que a hepatotoxicidade da rifapentina associada à isoniazida, em relação ao regime de tratamento com rifampicina e isoniazida, ocorreu com menos frequência (7,5% do grupo com rifapentina, e 20% do grupo com rifampicina e isoniazida); a anafilaxia se desenvolveu em 1,8%, no grupo com rifapentina. No entanto, nesse grupo foi revelada maior taxa de síndromes semelhantes à gripe: febre, calafrios, dores no corpo, mal-estar, perda de apetite e tosse seca (19,0% vs. 0%, $P < 0,001$) (JO, 2019).

Um estudo aberto e randomizado, realizado com indivíduos dos Estados Unidos, Canadá, Brasil e Espanha, estabeleceu uma comparação entre um grupo de terapia combinada, de três meses de terapia semanal diretamente observada com rifapentina (900 mg) mais isoniazida (900 mg) e um grupo de nove meses de autoadministração diária de isoniazida (300 mg) em indivíduos com alto risco de TB. As taxas de conclusão do tratamento foram de 82,1% no grupo de terapia combinada e 69,0% no grupo apenas de isoniazida ($P < 0,001$). As taxas de

descontinuação permanente do medicamento devido a um evento adverso foram de 4,9% no grupo de terapia combinada e de 3,7% no grupo de isoniazida ($P = 0,009$). As taxas de hepatotoxicidade relacionada à droga avaliada pelo investigador foram de 0,4% e 2,7%, respectivamente ($P < 0,001$) (STERLING, 2011).

Independentemente da escolha do regime de tratamento, o importante é acompanhar o conjunto das doses ingeridas e de maneira regular, para garantir a eficácia do tratamento (BRASIL, 2022c). Já é utilizado o tratamento diretamente observado (TDO), cujo conceito consiste no uso da medicação sob supervisão do profissional de saúde ou, eventualmente, por outra pessoa, desde que devidamente capacitada e sob monitoramento do enfermeiro (BRASIL, 2011b). Uma das principais características desse tratamento é que os profissionais se aproximam do contexto social dos indivíduos, ao mesmo tempo em que impossibilita os efeitos do estigma, ao identificar grupos de risco para a não adesão ao tratamento e estabelece vínculos entre serviço de saúde-doente-família (RUFFINO-NETTO, VILLA, 2000).

2.6 Rastreamento da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*

Além de identificar e tratar a doença ativa, o rastreamento da ITB é primordial e faz parte da cascata do cuidado. A cascata do cuidado compreende as etapas: triagem, testagem, resultado do teste, avaliação médica, indicação de tratamento, aceitação do tratamento e tratamento completo. Funciona como um rastreador para avaliar o desempenho geral do sistema de saúde – um rastreador útil, que, no caso, examina os padrões de atenção à TB.

Um estudo baseado em dados de 183 países apontou que a maior diferença no desempenho da cascata de cuidados entre países de alta carga e países sem alta carga ocorreu na etapa de diagnóstico. O acompanhamento da cascata dura vários meses e fornece a indicação de quanto um sistema de saúde fornece bom acompanhamento e continuidade dos cuidados. O estudo apontou uma relação geral negativa, tendo em vista que um número significativo de pacientes com TB presumível permaneceu sem diagnóstico, particularmente em países de alta carga. O controle da TB depende do bom funcionamento dos sistemas de saúde e da prestação efetiva de serviços de saúde (KIM, KESHAVJEE, ATUN, 2019).

Uma revisão sistemática e metanálise sobre a cascata mostrou em quais etapas acontecem as maiores perdas: 71% na conclusão do teste das pessoas destinadas à triagem, 43% na avaliação médica, 35% na recomendação de tratamento e quase 19% na finalização do tratamento, se iniciado (ALSDURF, 2016).

Outro estudo descreve a cascata de cuidado na ITB sob condições regulares do programa, em Iqaluit, Nunavut, região ártica canadense, no período compreendido entre janeiro

de 2012 e março 2016. O estudo identificou fatores associados à não iniciação de tratamento de ITB entre pacientes aos quais foram oferecidos tratamento e à não conclusão do tratamento entre os pacientes que iniciaram o tratamento; o objetivo era identificar as lacunas e ampliar intervenções para aumentar o tratamento de ITB. A maior taxa de conclusão do tratamento mostrou-se relacionada ao uso de TDO e ao regime encurtado que requereu menos doses totais do que a terapia diária tradicional (PEASE *et al.*, 2019).

Alguns autores apontam que a cascata deve ser monitorada e passar por intervenções, em várias etapas do tratamento, para evitar resultados ruins e pontos críticos no sistema de saúde; também apontam que a baixa qualidade no cuidado interfere negativamente nos resultados de controle da TB (SUBBARAMAN *et al.*, 2020; CAZABON *et al.*, 2017).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Descrever a epidemiologia da ITB em Mato Grosso do Sul no período de 2016 a 2020.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Avaliar a frequência e as indicações de tratamento de ITB, bem como os aspectos sociodemográficos dos indivíduos TPT;
- b) Descrever aspectos de vigilância da ITB nos municípios sulmatogrossenses;
- c) Descrever as indicações para TPT;
- d) Identificar os medicamentos usados, o número de doses e os desfechos no tratamento da ITB;
- e) Apresentar fatores associados à completude do TPT.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Tipo, local e período de estudo

O estudo caracteriza-se como transversal, descritivo com componente analítico, abrangeu os 79 municípios de Mato Grosso do Sul e foi desenvolvido no período de 01 de janeiro de 2016 a 30 de junho de 2020.

4.2 População e abrangência da pesquisa

O estado de Mato Grosso do Sul está localizado na região Centro-Oeste do Brasil, possui uma área de aproximadamente 357.147,995 km² e população estimada de 2.839.188 habitantes, em 2021. Tem como fronteira leste o estado de São Paulo, sudoeste, o estado do Paraná, norte, o estado de Mato Grosso e nordeste, os estados de Minas Gerais e Goiás. Além disso, faz fronteira com dois países da América do Sul: Bolívia, na parte oeste, e Paraguai na parte sul e sudoeste, sete dos seus 79 municípios em região de fronteira direta com esses países (IBGE, 2021).

Foram incluídos no estudo todos os pacientes que iniciaram tratamento para TPT (no sistema online ou através da ficha de notificação), nos municípios do estado. Para tanto, considerou-se o protocolo de investigação do PNCT: indivíduos infectados pelo *M. tuberculosis*, identificados por TT (teste tuberculínico) ou por ensaio de liberação do interferon-gama (IGRA), desde que descartada a TB ativa (achados radiológicos). Para as PVHIV não se considerou a realização do TT ou IGRA para o TPT, tendo em vista que, para esse grupo, a recomendação é de que, independentemente desses resultados, se o indivíduo tiver CD4 inferior a 350 cel mm³, o tratamento deverá ser realizado, uma vez que se trata de um grupo com risco individual e populacional.

Foram excluídas as notificações dos pacientes atendidos nos municípios referentes a pacientes não residentes, bem como os pacientes notificados em duplicidade, referentes ao mesmo período de atendimento.

4.3 Etapas da pesquisa e fonte de dados

4.3.1 Consulta ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Foram consideradas para este estudo, as seguintes variáveis registradas no SINAN: pacientes com diagnóstico de TB de todas as formas de apresentação (pulmonar isolada, pulmonar associada a forma extrapulmonar, extrapulmonar); baciloscopia, contatos registrados; contatos examinados para identificar pacientes índices e estimar número de contatos (todos os contatos, além de intradomiciliar). Não foram incluídos pacientes de TB para os quais tivesse ocorrido mudança de diagnóstico, ainda que com suspeita de TB, uma vez que não se tratava de pacientes com a doença ativa.

Devido à ausência de registros, não foi possível completar a cascata do cuidado com as informações do total de indivíduos com TT superior a 5 mm e número de pessoas que não aderiram ao TPT, embora tivessem a indicação. Identificou-se, também, o número de pessoas notificadas com HIV.

4.3.2 Consulta ao Sistema IL-TB para pessoas em tratamento de ITB e as Fichas de Notificação das Pessoas em Tratamento da ITB (FN-ITB)

Foram consultadas as FN-ITB recebidas pela Gerência Técnica do PECT da Secretaria de Estado de Saúde (SES) do período anterior ao sistema informatizado ou dos municípios nos quais o sistema não foi implantado, a fim de se levantarem as seguintes variáveis: município de tratamento; idade; sexo; raça/cor; vacina BCG; radiografia do tórax; IGRA; TT; indicação de tratamento; medicamento utilizado; tempo de tratamento e situação de encerramento.

No entanto, tanto as fichas físicas quanto o sistema possibilitam registrar as ocorrências e resultados da radiografia de tórax, um elemento fundamental para a exclusão da TBD. Ainda não é possível considerar a exclusão da TB ativa por anamnese, exame físico, vínculo epidemiológico, exame bacteriológico e outros exames, pois os dados coletados têm base no preenchimento da ficha de notificação que, entretanto, não traz a informação da exclusão ter ocorrido de outra forma, exceto pelo RX.

4.3.3 Consulta ao Sistema LABGERENCIAL

Trata-se de um sistema disponibilizado na internet destinado à gestão e acesso às bases de dados do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais de CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL) e do Sistema de Controle de Exames de Genotipagem (SISGENO), através das

quais os gestores podem acompanhar os dados do seu estado/município, consultando os relatórios disponíveis de cada sistema. Através do "Relatório Analítico de Exames" do SISCEL, é possível obter informações sobre número de exames realizados por período, por instituição executora, discriminado por paciente e incluindo diversas variáveis como sexo, raça, escolaridade, gestante, entre outras. Pode-se, inclusive, calcular o tempo de liberação de resultados dos laboratórios utilizando as datas de coleta e liberação do resultado (BRASIL, 2022e).

Consultou-se a variável resultado de exame CD4, a fim de verificar se o TPT para todas as pessoas que convivem com o HIV e que possuam contagem de células CD4 inferior a 350 estaria sendo aplicado no estado. O procedimento realizado para vinculação foi, tão somente, pela "linkagem" das pessoas notificadas com HIV no SINAN registradas no LABGERENCIAL (identificando os indivíduos HIV com $CD4 \leq 350$ células/mm³).

4.4 Organização e análise dos dados

Inicialmente foram consultados o IL-TB e as FN-ITB e coletadas os seguintes dados: número de pacientes em TPT, sexo, idade, indicação, exames realizados, tratamento medicamentosos, doses utilizadas e nome do paciente índice para aqueles cuja indicação de tratamento era por contato recente de TB.

Na sequência, em consulta ao SINAN, foram coletados os seguintes dados, notificados por TB, forma da doença, contatos registrados e examinados. No LABGERENCIAL consulta a variável resultado de exame CD4. Esses dados foram compilados por meio do programa Microsoft Excel-2016.

A linguagem de programação "R" e a ferramenta de geoprocessamento QGis para mapeamento foram empregadas para as análises, com o uso intervalo de confiança a 95% (IC_{95%}) para cálculo das proporções sociodemográficas. A estimação de modelagem do tipo Logit com verificação das razões de chances (*Odds Ratio*) foi utilizada para a associação das variáveis faixa etária, sexo, raça/cor, indicação, tratamento e exames no desfecho dos tratamentos realizados entre os pacientes. Quanto ao nível de significância, considerou-se um valor de $p < 0,05$.

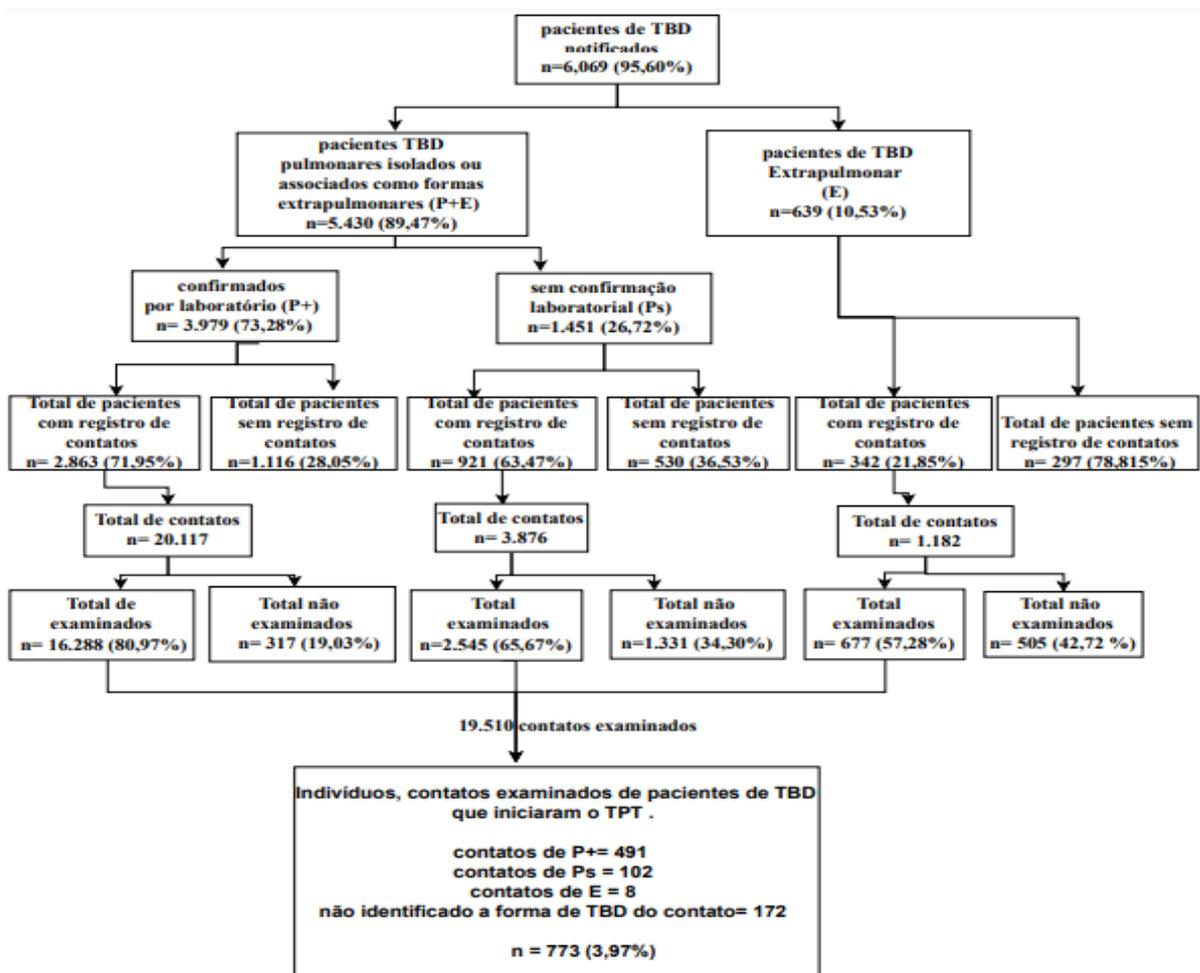
4.5 Aspectos Éticos

Por se tratar de pesquisa com dados secundários, solicitou-se, ao Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da UFMS, a dispensa do Termo de Consentimento Livre

e Esclarecido (TCLE). O acesso aos impressos e bancos de dados (SINAN, Sistema IL-TB, HIV) foi solicitado e autorizado pelo Gestor Estadual de Saúde. Os princípios da declaração de Helsinki foram seguidos, respeitando-se a privacidade e confidencialidade das informações e das recomendações da Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, CAAE: 30719320.0.0000.0021.

5 RESULTADOS

Em Mato Grosso do Sul foram notificados 6.069 pacientes com TB, no período do estudo; 19.510 contatos intra ou extradomiciliares desses pacientes foram examinados, dos quais 773 (3,97% - IC [3,69%; 4,25%]) tiveram indicação de TPT. Dos 16.288 contatos examinados de TB pulmonar com confirmação laboratorial, 491 (3,01% - IC [2,76%; 3,29%]) iniciaram o tratamento; dos 2.545 contatos de TB pulmonar sem confirmação laboratorial, o tratamento foi iniciado em 102 (4,00% - IC [3,29%; 4,86%]); entre os 677 contatos de TB extrapulmonar, houve indicação de TPT para oito deles (1,18% - IC [0,55%; 2,41%]); não foi possível identificar a classificação clínica da TB em 172 indicações (Figura 2).



*Dados referentes ao primeiro semestre de 2020.

Figura 2 - Distribuição dos pacientes de TBD notificados, segundo forma clínica da doença, número de contatos registrados, número de contatos examinados e número de tratamentos de ITB, Mato Grosso do Sul, 2016-2020*.

Outras 195 indicações de TPT ocorreram em indivíduos sem histórico de contato. Destaca-se que 32 deles (16,41%) são pessoas que convivem com HIV, um número que comparado ao de 741 pessoas com HIV com registro de CD4 \leq 350 células/mm³, essa proporção reduz para (4,31%) em tratamento (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição de outras indicações para tratamento da ITB, sem história de contato recente com TBD, Mato Grosso do Sul, 2016 - 2020* (n=195)

Indicações	Quantidade	Com CD4 \geq 350 células/ mm ³	Com CD4 \leq 350 células/ mm ³	TPT (n=195)	TPT em PVHIV com CD4 \leq 350 células/ mm ³ (n=741)
Em uso de inibidores do TNF- α /corticoterapia	...***	90 (46,15%)	...
Outras indicações**	...***	52 (26,66%)	...
PVHIV	3.894	3.153	741	32 (16,41%)	32 (4,31%)
Não informada	...***	21 (10,76%)	...

*Dados referentes ao primeiro semestre de 2020

** Outras indicações: alteração radiológica sugestiva de seqüela de TB, **efeitos adversos de BCG**, diabetes, transplantado, neoplasia, profissional de saúde com conversão tuberculínica. Até o ano de 2017, o estado indicava a notificação de BCGite (disseminação sistêmica do bacilo *M. bovis* após vacina da BCG) nas fichas de IL-TB, com a finalidade de aquisição e liberação do tratamento. A partir de 2018, com o sistema IL-TB, as BCGites não fazem parte do registro de notificação da IL-TB, pois as BCGite tratam-se de uma inflamação por causa da vacina BCG e não uma infecção pelo MTB.

***Para as demais indicações não disponibilizadas as informações de quantidade.

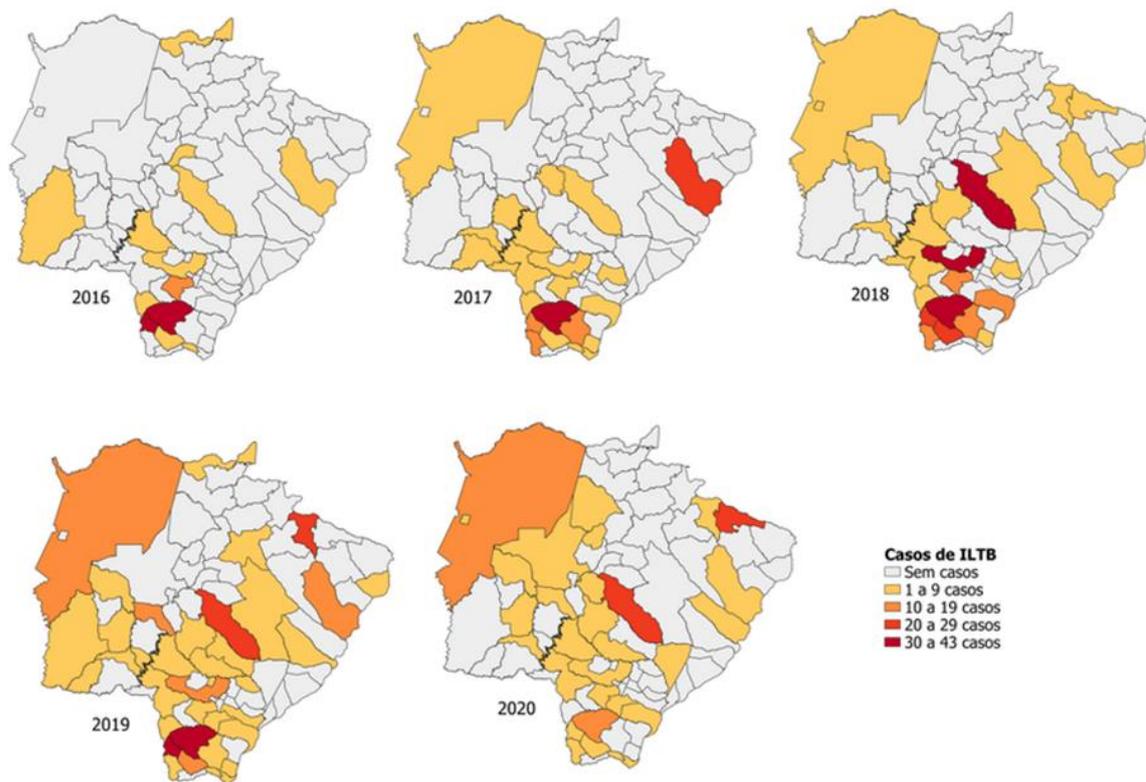
Os 773 contatos de TB somados aos 195 indivíduos com outras condições totalizaram 968 tratamentos da ITB no período do estudo. Observou-se que as faixas etárias predominantes foram em crianças e adolescentes que juntas representaram 37,29% (1 a 10 anos: 18,39%-IC_{95%}: [[16,03; 21,01] e 11 a 20 anos: 18,90% -IC_{95%} [16,51; 21,55]) seguida de 51 anos a mais (18,39%, IC_{95%}:16,03; 21,01), maior proporção de mulheres (53,31%, IC_{95%}:50,10-56,48), predomínio de indígenas (43,18%, IC_{95%}:40,04-46,37), e 68,7% apresentaram cicatriz ou registro da vacina BCG (Tabela 2). (4,00% - IC[3,29%; 4,86%])

Tabela 2 - Características demográficas e vacina com BCG dos pacientes tratados de ITB, Mato Grosso do Sul, 2016 – 2020* (n=968)

Variável	n	% (IC - 95%)
Faixa etária		
< 1 ano	26	2,69 (1,80; 3,97)
1 a 10 anos	178	18,39 (16,03; 21,01)
11 a 20 anos	183	18,90 (16,51; 21,55)
21 a 30 anos	145	14,98 (12,82; 17,42)
31 a 40 anos	120	12,40 (10,42; 14,68)
41 a 50 anos	128	13,22 (11,19; 15,56)
51 anos ou mais	178	18,39 (16,03; 21,01)
Não informado	10	1,03 (0,53; 1,96)
Sexo		
Feminino	516	53,31 (50,10; 56,48)
Masculino	452	46,69 (43,52; 49,90)
Raça/Cor		
Branca	195	20,14 (17,69; 22,84)
Preta	40	4,13 (3,01; 5,64)
Amarela	3	0,31 (0,08; 0,98)
Parda	233	24,07 (21,43; 26,92)
Indígena	418	43,18 (40,04; 46,37)
Não informado	79	8,16 (6,55; 10,11)
Vacina BCG		
Sim	665	68,70 (65,66; 71,59)
Não tem registro/cicatriz	43	4,44 (3,27; 5,99)
Não informada	260	26,86 (24,11; 29,79)

*Dados referentes ao primeiro semestre de 2020

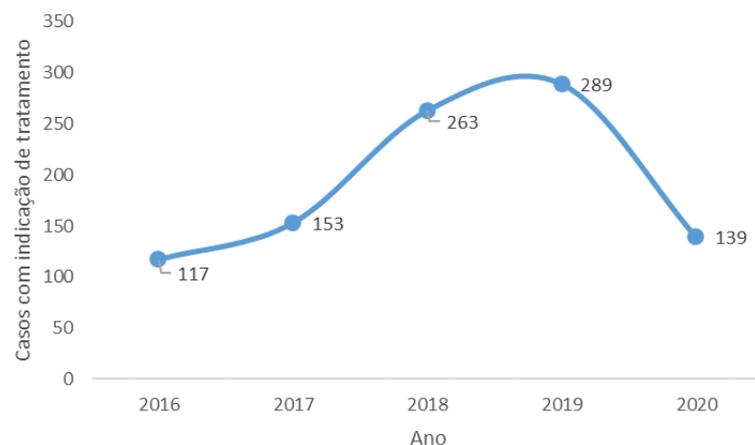
Verificou-se que mais da metade dos municípios do estado (50/79) notificaram TPT, cuja variação é de 13 (15,46%) em 2016 chegando a 50/79 (63,29%) no primeiro semestre de 2020. Oito municípios apresentaram registros em todos os anos do estudo: Amambai, Caarapó, Campo Grande, Coronel Sapucaia, Dourados, Maracaju Tacuru e Três Lagoas. Sete municípios não registraram notificações de tratamento em apenas um ano: Aral Moreira, Corumbá, Japorã, Jardim, Naviraí, Paranhos e Ponta Porã. Em 39 municípios (50,00%) as notificações foram esporádicas ou não constam notificações (Figura 3).



*Dados referentes ao primeiro semestre de 2020

Figura 3 - Evolução anual do número de municípios que notificaram TPT, Mato Grosso do Sul, 2016 - 2020* (n=79).

Observa-se o aumento das notificações, no período de 2017 a 2019, notadamente entre 2018 e 2019, com uma queda no primeiro semestre de 2020. Como o estudo encerrou-se em junho de 2020, não foi possível calcular se houve ou não redução significativa em 2020.



*Dados referentes ao primeiro semestre de 2020

Figura 4 - Número de tratamentos da infecção pelo *M. tuberculosis* notificados, Mato Grosso do Sul, 2016 - 2020* (n=79).

Os resultados observados em relação aos municípios que registraram o TPT, são apresentados na tabela 3.

Tabela 3 – Municípios que registraram TPT, a partir dos contatos registrados/examinados dos pacientes de tuberculose pulmonar com confirmação laboratorial, Mato Grosso do Sul, 2016 - 2020*.

Município	TB+ (TB com conf. Lab)	Contatos Registrados (CR) e Contatos Examinados (CE)			Tratamento Preventivo da Tuberculose (TPT)		Razão	
		N. CR	N. CE	%	N.	CR/TB+	CE/TB+	TPT/TB+
Amambai	141	722	715	99,03	99	5,12	5,07	0,70
Anastácio	30	84	83	98,81	11	2,80	2,77	0,37
Angélica	6	12	12	100,00	1	2,00	2,00	0,17
Antônio João	6	18	12	66,67	5	3,00	2,00	0,83
Aquidauana	85	795	501	63,02	2	9,35	5,89	0,02
Aral Moreira	10	37	30	81,08	3	3,70	3,00	0,30
Bela Vista	14	48	47	97,92	2	3,43	3,36	0,14
Caarapó	43	164	147	89,63	18	3,81	3,42	0,42
Campo Grande	1630	7646	5771	75,48	13	4,69	3,54	0,01
Caracol	4	18	18	100,00	1	4,50	4,50	0,25
Cassilândia	7	58	58	100,00	24	8,29	8,29	3,43
Chapadão do Sul	12	80	74	92,50	24	6,67	6,17	2,00
Coronel Sapucaia	50	233	216	92,70	65	4,66	4,32	1,30
Corumbá	236	739	263	35,59	28	3,13	1,11	0,12
Dourados	563	4040	3570	88,37	19	7,18	6,34	0,03
Eldorado	15	46	42	91,30	7	3,07	2,80	0,47
Iguatemi	14	63	63	100,00	26	4,50	4,50	1,86
Ivinhema	18	43	43	100,00	4	2,39	2,39	0,22
Japorã	20	184	179	97,28	11	9,20	8,95	0,55
Jardim	53	389	378	97,17	3	7,34	7,13	0,06
Jateí	2	16	16	100,00	2	8,00	8,00	1,00
Juti	3	3	3	100,00	1	1,00	1,00	0,33
Ladário	35	128	97	75,78	1	3,66	2,77	0,03
Maracaju	32	179	136	75,98	5	5,59	4,25	0,16
Miranda	31	172	112	65,12	9	5,55	3,61	0,29
Mundo Novo	16	41	41	100,00	5	2,56	2,56	0,31
Naviraí	78	788	748	94,92	15	10,10	9,59	0,19
Nioaque	8	47	38	80,85	1	5,88	4,75	0,13
Paranhos	38	147	146	99,32	19	3,87	3,84	0,50
Ponta Porã	70	222	194	87,39	1	3,17	2,77	0,01
Porto Murtinho	16	116	115	99,14	6	7,25	7,19	0,38
Ribas R. Pardo	28	77	52	67,53	2	2,75	1,86	0,07
Rio Brillhante	35	105	86	81,90	8	3,00	2,46	0,23
Rio Verde de MT	14	39	38	97,44	1	2,79	2,71	0,07
Rochedo	3	10	8	80,00	2	3,33	2,67	0,67
Sidrolândia	27	94	87	92,55	4	3,48	3,22	0,15
Tacuru	28	108	106	98,15	18	3,86	3,79	0,64
Três Lagoas	174	794	774	97,48	25	4,56	4,45	0,14
38 municípios	3.595	18.505	15.019	81,16	491	5,15	4,18	0,14

* Dados referentes ao primeiro semestre de 2020

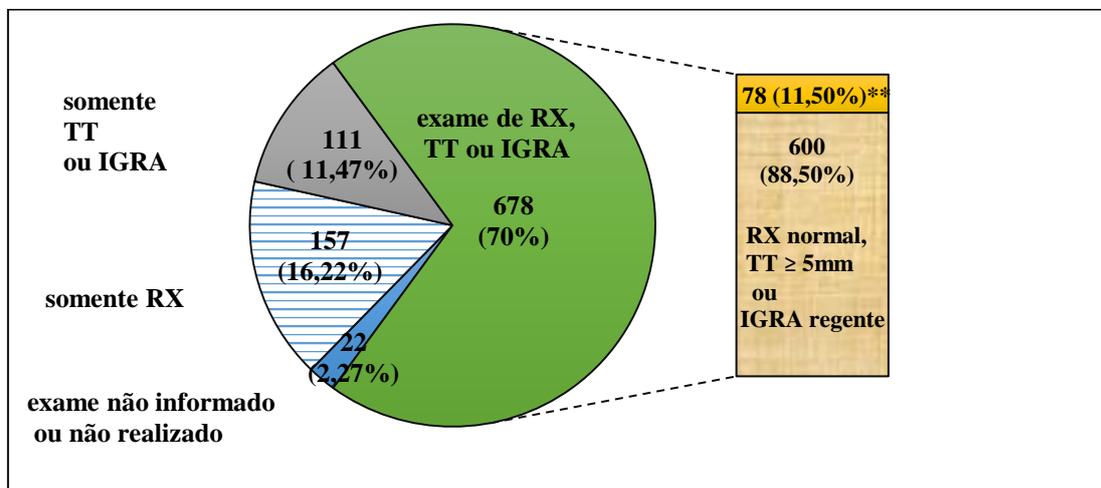
Legenda: TB+= tuberculose com confirmação laboratorial, TPT= tratamento preventivo da tuberculose

CR= contato registrado, CE= contato examinado

O grupo de municípios com registro de TPT totalizou 38 (49,35%) dos 79 municípios do estado, foram 491 as indicações de tratamento, com destaque para Amambaí (cujo registro 99 tratamentos), seguido de Coronel Sapucaia com 65.

A razão entre pacientes de TB pulmonar com confirmação laboratorial e contatos registrados foi de 5,16; entre contatos registrados e examinados, 4,18 e razão de TPT de 0,14. Cabe fazer destaque em relação aos municípios de Cassilândia e Chapadão do Sul, que apresentaram as maiores razões de TPT para cada bacilífero - 3,43 e 2,00, respectivamente.

Ao se considerar os critérios para diagnóstico da ITB entre os 968 indivíduos assintomáticos, observou-se que 678 (70,00%) realizaram todos os exames: RX, TT ou IGRA; destes, 600 (88,50%) receberam indicação de tratamento com base no resultado dos exames (RX sem sinais de TB ativa e $TT \geq 5\text{mm}$ ou IGRA+); 78 (11,50%) foram tratados com alguma inconsistência dos critérios de exames ($TT \leq 5\text{mm}$ ou IGRA-). Dos 968 indivíduos assintomáticos, 157 (16,22%) tinham registro somente de RX normal e foram tratados, ainda que não tivessem registro de TT ou IGRA +; 111 (11,47%) foram tratados porque tinham $TT \geq 5\text{mm}$ ou IGRA+, mas sem registro do RX para descartar TB ativa e 22 (2,27%) deles não tinham informações sobre os exames que indicaram o tratamento (Figura 5).



*Dados referentes ao primeiro semestre de 2020.

** Inconsistência na indicação de tratamento considerando o exame de TT com valor inferior a 5mm, exceto para PVHIV $CD4 \leq 350$ células/ mm^3 .

Obs: Para as 32 PVHIV $CD4 \leq 350$ células/ mm^3 , 11 não realizaram TT ou IGRA, 7/11 apresentaram RX normal, 2/11 com Rx não sugestivo de TB e 2/11 com RX não realizada.

Figura 5 - Critérios utilizados para exclusão de tuberculose ativa (RX) e para diagnóstico de ITB (TT ou IGRA), entre os pacientes com indicação de tratamento da ITB, Mato Grosso do Sul, 2016-2020* (n=968)

O TPT foi realizado predominantemente com a isoniazida em 679 (70,14%) dos 968 indivíduos assintomáticos, sendo que 531 (78,20%) destes completaram as doses. Registraram-se 25 (2,59%) indivíduos, do total de 968, que receberam a rifampicina e 20 (80,00%) deles

completaram as doses. Devido à ausência de registro do medicamento utilizado no tratamento, não foi possível verificar, em 264 indivíduos, se as doses foram completadas (Tabela 4).

Tabela 4 - Regime terapêutico utilizado entre os tratamentos da ITB, Mato Grosso do Sul, 2016-2020* (n=968)

Regime Terapêutico	Doses registradas	N	%
Isoniazida	< 180 doses**	150	15,50
	180 doses	373	38,53
	181 a 269 doses	25	2,58
	270 doses	131	13,53
	Total	679	70,14
Rifampicina	< 120 doses	5	0,52
	120 doses ou mais	20	2,07
	Total	25	2,59
Ignorado	Total	264	27,27

* Dados referentes ao primeiro semestre de 2020

** Entre os que tomaram < 180 doses, foram considerados doses completas em 2 (dois) indivíduos por se tratar de recém-nascido coabitante de paciente índice.

No contexto dos desfechos, em relação à completude ou abandono do tratamento, considerando-se um nível de significância de 5%, observou a diferença significativa com as variáveis “raça/cor” e “indicação”. Os indígenas possuem 0,18 de chances de abandonarem o tratamento em relação aos de raça “branca”. No que diz respeito aos exames, aqueles que realizaram todos os exames (RX, TT ou IGRA) apresentam 1,98 chance de abandono (Tabela 5).

Tabela 5 - Desfecho do tratamento (Tratamento completo *versus* Abandono) e variáveis independentes *Odds Ratio* (OR).

Variável	OR (Odds Ratio)	Erro padrão	Estatística z de Wald	p-valor
Intercepto	0,29 (0,08; 1,09)	0,669	-1,825	0,07*
Gênero (ref. Feminino)				
Masculino	0,91 (0,60; 1,38)	0,212	-0,459	0,65
Idade (ref. < 1 ano)				
1 a 10 anos	0,60 (0,16; 2,24)	0,670	-0,760	0,45
11 a 20 anos	0,88 (0,23; 3,35)	0,685	-0,194	0,85
21 a 30 anos	0,72 (0,18; 2,81)	0,698	-0,479	0,63
31 a 40 anos	0,90 (0,24; 3,38)	0,677	-0,159	0,87
41 a 50 anos	0,60 (0,16; 2,33)	0,687	-0,731	0,46
51 anos ou mais	1,09 (0,30; 3,94)	0,657	0,126	0,90
Idade não informada	0 (0; Inf)	1.016,584	-0,013	0,99
Raça/Cor (ref. Branca)				
Preta	1,71 (0,74; 3,96)	0,428	1,256	0,21
Amarela	0 (0; Inf)	1.024,129	-0,014	0,99
Parda	1,47 (0,88; 2,46)	0,262	1,478	0,14
Indígena	0,18 (0,08; 0,39)	0,395	-4,333	0,00001*
Raça não informada	1,56 (0,77; 3,19)	0,363	1,231	0,22
Indicação (ref. Contato de caso confirmado)				
Em uso de inibidores do TNF/corticoide	0,80 (0,41; 1,53)	0,336	-0,683	0,49
Outras indicações médicas	0,55 (0,22; 1,35)	0,461	-1,305	0,19
Pessoas vivendo com HIV-AIDS	1,83 (0,76; 4,36)	0,444	1,356	0,17
Não informada	0,79 (0,18; 3,54)	0,765	-0,307	0,76
Tratamento (ref. Isoniazida)				
Rifampicina	0,43 (0,12; 1,61)	0,672	-1,253	0,21
Tratamento não informado	1,06 (0,12; 9,32)	1,107	0,056	0,96
Exames (ref. Exame de rx, TT ou IGRA)				
Somente rx	1,79 (0,83; 3,85)	0,391	1,490	0,14
Somente TT ou IGRA	1,98 (1,09; 3,57)	0,302	2,257	0,02*
Nenhum exame informado/não realizado	1,73 (0,41; 7,24)	0,730	0,751	0,45

* significante a 5%

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, identificou-se 968 indivíduos em TPT, sendo 773 (79,85%) contatos de TBD e 195(20,15%) indivíduos em TPT sem história de contato recente de TBD. Verifica-se que a maioria de tratados é contato, embora correspondam somente a 3,97% dos que foram examinados. Conquanto esse seja o percentual referente ao número de TPT entre os contatos de TBD, o resultado referente ao tratamento entre os contatos de TB sem confirmação laboratorial (4,00% - IC[3,29%; 4,86%]) sobressaiu-se, em relação aos contatos de TB com confirmação laboratorial (3,01% - IC[2,76%; 3,29%]), levando à hipótese de que o rastreamento de contatos esteja limitado à busca de sintomas da doença para diagnóstico de TBD.

Desse modo, percebe-se que o TPT não tem sido condizente com o protocolo, tendo em vista que deveria priorizar o tratamento em contatos de TB com confirmação laboratorial, que são os responsáveis por manterem a cadeia de transmissão. Essa inconsistência deve-se à não possibilidade de identificar se houve ou não uma indicação de tratamento, quando foram realizados os exames nos contatos de TBD. Ademais, uma outra inconsistência consta nos valores de TPT entre os contatos de TB com e sem confirmação laboratorial, pois não há registros quanto à forma da TBD para 172 indivíduos contatos em TPT.

Pouco registros de TPT foram encontrados em indivíduos sem história de contatos de TBD. Em se tratando dos PVHIV, dos 741 com indicação de tratamento, por apresentarem $CD4 \leq 350$ células/mm³, apenas 32 continham registro de tratamento, ou seja, 4,31%. Esse valor está aquém do necessário para o cumprimento do protocolo vigente, considerando-se que, pela condição imunológica, esse grupo tem 28 vezes mais chances de evoluir para a doença ativa, em relação à população geral (BRASIL, 2019 b).

Estudos mostram que, para o PVHIV, a detecção precoce de contatos com doentes bacilíferos, o uso preventivo de isoniazida e a utilização de terapia antirretroviral são medidas de prevenção de transmissão da doença na comunidade (GETAHUN *et al.*, 2010), o que requer trabalho colaborativo entre os programas de TB e HIV/AIDS.

Os dados apontam para a necessidade de integração e de estratégias efetivas nas atividades de prevenção entre esses programas, além da divulgação e implementação efetiva das recomendações de TPT nesse referido grupo. Há de se rever acerca do desconhecimento do protocolo por parte dos profissionais de saúde, ou se esse grupo de indivíduos não tenha aderido ao tratamento, ainda que tenha sido possível o acesso ao mesmo. Essa é também uma limitação do estudo referente aos instrumentos de coleta utilizados. Em Mato Grosso do Sul, essa já é uma questão de fragilidade apontada no estudo de Oliveira *et al.* (2011), em que os autores

afirmaram ter observado, em seus achados, uma tímida colaboração entre os programas de IST/AIDS e os de TB (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Uma segunda indicação, referente a indivíduos sem história de contatos de TB, é a de pessoas em uso de inibidores de TNF- α , registrado em 90 (46,15%) indivíduos que iniciaram tratamento de TB. Entretanto, nos bancos de dados em que foram coletados os registros, não há como identificar a população que faz tratamento de inibidores de TNF- α , o que limita este estudo em relação à possibilidade de estimar quantos desses indivíduos teriam a necessidade de iniciar TPT.

Estudos apontam a necessidade de tratamento, em tempo oportuno, de pacientes com uso do inibidor do TNF- α , tais como o de Yang *et al.* (2016). Trata-se de um estudo realizado na Coreia do Sul, com 1.521 pacientes acometidos da Doença Inflamatória Imunomediada (IMID), que evidencia a importância do tratamento de TB no tempo certo. Segundo esses autores, iniciar o tratamento de TB dentro da 3ª semana a partir do recebimento do TNF- α , reduz o risco de desenvolver a doença, pois a inibição do TNF- α quebra o equilíbrio imunológico favorecendo a progressão para a TB ativa (MARIA *et al.*, 2011).

Existem desafios a serem superados as indicações de tratamento para os três grupos prioritários: pessoas que usam inibidores de TNF- α , contatos de TB pulmonar com confirmação laboratorial e de vivência com HIV CD4 \leq 350 células/mm³, conforme já abordado por vários autores como a melhoria na detecção de pacientes e prosseguimento de cuidados (REIS *et al.*, 2017; ALVES *et al.*, 2016; ANDRADE *et al.*, 2013; TRIGUEIRO *et al.*, 2011). Ressalte-se, também, a oferta de testes diagnósticos como limitador de TPT, como o que aconteceu mundialmente em relação ao desabastecimento do PPD, ocorrido no período entre 2014 a 2020, o que pode ter dificultado a indicação de tratamento.

Além das dificuldades operacionais dos serviços de saúde, outro problema é o da adesão ao tratamento. Há estudos que relacionam a baixa adesão dos indivíduos ao desconhecimento da importância do tratamento, ao tempo de duração, que é longo, e/ou por causa de seus efeitos colaterais (LOBUE, MENZIES, 2010).

Os dados apontaram que o tratamento foi realizado em todas as faixas etárias com predomínio em 1 a 20 anos e 51 anos a mais, o que mostra outra lacuna, pois não há registro da caracterização do total de crianças que são contatos de TB com confirmação laboratorial. Sabe-se que as crianças são mais suscetíveis ao risco de reativação endógena ou de evolução de infecção recente para TB primária, em especial se possuem comorbidades (BRASIL, 2011). Além disso, dados da OMS apontam que 1,2 milhão de crianças adoeceram com TB, em todo o mundo, em 2019, e que, em crianças e adolescentes, a doença é frequentemente esquecida

pelos profissionais de saúde, a despeito das dificuldades no diagnóstico e tratamento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Pessoas com mais de 50 anos também são mais suscetíveis à ativação da infecção por TB, já que o envelhecimento diminui a imunidade celular (linfócitos T), resultando em comprometimento do sistema imunológico (EWERS; VICENTE RIZZO; KALIL FILHO, 2008).

Observou-se que o sexo feminino (IC 95%) prevaleceu em relação ao masculino, no quesito indicação de TP. Esse resultado é contrário ao de um estudo realizado na África, que indicou alta prevalência da ITB em homens residentes em área urbana (NCAYIYANA *et al.*, 2016). Destaque-se, porém, que em relação ao desfecho do tratamento completo não houve diferença significativa de resultado entre os dois sexos.

Há estudos que relacionam outros fatores à não conclusão de tratamento e que atribuem esse fato a outros motivos, que não aos eventos adversos. Mencione-se o estudo realizado nos EUA e Canadá, com ambos os regimes 3HP-TOD e nove meses de isoniazida, cujos dados revelaram que os abandonos aconteceram em homens com histórico de encarceramento, abuso de álcool, uso de drogas intravenosas, indivíduos mais jovens que foram submetidos ao regime com isoniazida, e tabagistas (MORO *et al.*, 2016).

Os indígenas representam maior número de indicação (43,18%) e tratamento completo da TPT (39%), conforme verificado em municípios nos quais a presença de população indígena é expressiva. Esse resultado se deve, provavelmente, à implementação de ações preventivas para o controle da TB desde 2001, à estruturação das Equipes de Saúde da Família com assistência da Secretaria Especial de Saúde Indígena-SESAI, Distrito Sanitário Especial Indígena de Mato Grosso do Sul-DSEI/MS, em parceria com a SES (LOPES; OLIVEIRA; GRANDE, 2015).

Esses achados podem servir de subsídio a decisões gestoras de sustentabilidade dessa política pública estadual, haja vista que estudos realizados na população indígena de Mato Grosso do Sul encontraram, para cada indivíduo fonte de infecção, uma média de 10 a 15 contatos (YUHARA; SACCHI; CRODA, 2013).

Ao se avaliar a série histórica de tratamentos notificados no IL-TB, observou-se um aumento das notificações, no decorrer de 2017 a 2019, em especial entre 2018 e 2019, e uma queda no primeiro semestre de 2020, tendo em vista que os dados se referem somente até junho desse ano. Entretanto, pode-se identificar que a implantação do IL-TB, em 2018, propiciou um aumento gradual das notificações, contudo, qualquer análise de tendência deve observar outros dados oficiais, quando já não houver restrições decorrentes da atual pandemia.

Além de se considerarem as indicações de TPT e grupos prioritários, há grande importância em se realizarem os exames recomendados pelo protocolo brasileiro, a fim de se evitar o tratamento equivocado da TB ativa como ITB, ou deixar de tratar uma ITB sob risco de adocimento e desfechos desfavoráveis. De acordo com os achados que aqui se discutem, tal recomendação foi observada em relação àqueles que iniciaram tratamento. Os exames de TT ou IGRA devem ser utilizados para tal identificação, sendo o TT o mais difundido e disponível nas redes públicas de saúde, ainda que tenha passado por um período de escassez global (SANTOS, POLISCHUCK, 2017b).

Neste estudo, a maioria dos pacientes de ITB tiveram o tratamento iniciado de acordo com o protocolo: descarte da TB ativa (exame radiológico) e identificação da ITB pelo TT (acima de 5 mm) ou IGRA (reagente). Apenas 11,50% foram tratados com TT inferior a 5mm, $CD4 \leq 350$ células/ mm^3 e ausência ou IGRA negativo, exceto para as PVHIV.

Sabe-se que após investigação completa (indicação e exames) o tratamento deve ser iniciado para os indivíduos nos quais foi constatado risco de desenvolver a doença ativa. O medicamento vigente, na época do estudo, era a isoniazida ou rifampicina. Com base nos dados coletados, a isoniazida apresentou frequência elevada de uso, enquanto a rifampicina foi indicada para menos de 3% dos tratamentos. Esse baixo índice pode estar relacionado ao fato de se tratar de uma indicação relativamente recente (2017) e à falta temporária do medicamento, quando houve o desabastecimento decorrente de dificuldades na fabricação do produto (Nota Técnica N° 22/2018 – CGPNCT/DEVIT/MS sobre a indisponibilidade temporária da rifampicina 300mg cápsula e rifampicina suspensão oral 20 mg/ml para o tratamento da ITB), cuja regularização e disponibilização foi retomada em 2020 (BRASIL, 2020c).

Atualmente, foi disponibilizada a rifapentina, de associação à isoniazida, conforme Nota informativa n° 05 de 06 de julho de 2021, que dispõe sobre a atualização das recomendações do tratamento da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* com a disponibilização da rifapentina, com recomendação de uso por três meses, em doses semanais, o que certamente vai melhorar a adesão (BRASIL, 2021c).

Na análise referente ao desfecho do tratamento, se completo ou abandonado, com relação às variáveis “faixa etária”, “sexo”, “raça/cor”, “indicação do tratamento” e “exames”, os achados indicaram que os indígenas possuíam 0,18 de chances de abandonarem o tratamento frente aos de raça “branca”. Esse resultado sugere, mais uma vez, que a organização de serviços de saúde indígena tem-se mostrado mais estruturada.

No quesito exames, os indivíduos que realizaram “somente TT ou IGRA” apresentaram mais chances de abandonarem o tratamento do que aqueles que fizeram “exame de RX, TT ou

IGRA”. Esse resultado mostra evidências de que a realização de todos os exames pode vir a ser um bom caminho em direção ao tratamento.

Um estudo realizado nos EUA verificou a associação de dados de escolha de teste diagnóstico (TT, IGRA, TT com IGRA subsequente) com a persistência e conclusão do tratamento em pessoas que o iniciaram com dose diária de isoniazida. Os sujeitos que realizaram o IGRA ou o TT seguido de IGRA apresentaram maiores chances de concluir o tratamento, em comparação com aqueles que receberam somente um TT (aOR = 1,59 e 2,50; $p = 0,017$ e $0,001$, respectivamente). A realização do IGRA ou do TT e um IGRA subsequente foi associado à progressão e continuidade do tratamento, em relação ao TT (aIRR = 1,14 e 1,25; $p = 0,027$ e $0,009$, respectivamente). As diferenças são aparentes tanto quando os IGRAs foram administrados sozinhos bem como quando foram administrados após um TST. Os resultados sugerem que os IGRAs contribuem para um tratamento mais eficaz de ITB e, conseqüentemente, visa à proteção individual e populacional contra a TB (STOCKBRIDGE, *et al.*, 2020).

As ações de vigilância vão além daquelas cartoriais e restritas ao registro de contatos. Por meio deste estudo, esse fato torna-se evidente, em vista dos resultados que mostram a atenção mínima em relação ao tratamento das pessoas com risco de desenvolver a TBD ativa. Caracteriza-se, desse modo, a carência de uma vigilância robusta direcionada ao seguimento do cuidado, e demonstra a necessidade de se reverem estratégias para busca e identificação da doença ativa, além de se fortalecer a vigilância da ITB.

7 CONCLUSÃO

As ações e estratégias para TPT, no estado de MS, desenvolvidas na rede de saúde, revelam aspectos frágeis em relação ao que é necessário para alcançar a meta da OMS para 2035.

Os dados apresentaram 20.117 registros de contatos de cada paciente TB com confirmação laboratorial; destes, 80,97% foram examinados, um total 16.288 indivíduos. Esse número sugere que mais de cinco contatos foram achados para cada paciente, um achado superior ao esperado em dados estatísticos de moradores por domicílio, na população geral. Entretanto, leve-se em conta que o estudo abrangeu a população indígena, na qual o número de pessoas por domicílio costuma ser superior ao da população geral.

As indicações de tratamento referentes ao estudo, em sua maioria, estão de acordo com as recomendadas no protocolo do Ministério da Saúde, entretanto, ratifica-se que os exames para descarte da TBD e confirmação da ITB necessitam ser priorizados, haja vista que 16,22% dos pacientes registrados iniciaram o tratamento sem a exclusão da TBD.

Nos aspectos sociodemográficos dos indivíduos em TPT, embora todas as faixas etárias tenham sido contempladas, crianças e adolescentes entre 1 a 20 anos e, maiores de 51 anos tiveram predominância. Em relação ao sexo dos indivíduos em TPT, sobressaiu-se o feminino (53,31%); em relação à raça, destacam-se os indígenas (43,18%). Refira-se, ainda, que 68,70% dos indivíduos em TPT registraram a presença de vacina BCG.

Observou-se um aumento no número de municípios notificantes, nos anos de 2016 a 2020, principalmente após a implantação do Sistema IL-TB, que favoreceu monitoramento e avaliação dos pacientes. A partir da implantação desse Sistema, em 2018, o número de municípios notificantes passou de 13 (2016) para 50 (até junho de 2020). Nesse caso, o número de notificações aumentou de 117 (2016) para 289 (2019), o que representa um aumento expressivo de 147%.

O estudo mostrou que existem lacunas relacionadas às indicações de tratamento, se considerado o que recomenda o protocolo do Ministério da Saúde, principalmente no que se refere aos grupos prioritários, haja vista que o TPT entre os contatos de TB sem confirmação laboratorial sobressaiu-se em relação aos contatos de TB com confirmação laboratorial. Uma das limitações do estudo diz respeito à impossibilidade de se identificar a indicação ou não de tratamento, após a realização dos exames nos contatos de TBD.

Outra lacuna observada é referente à ausência de registros em relação à forma clínica da TBD para 172 indivíduos contatos em TPT.

Quanto aos medicamentos usados, as drogas estavam de acordo ao preconizado durante o período do estudo, com predominância da isoniazida, administrada conforme as doses recomendadas. Em relação ao desfecho, 78,20% dos pacientes em tratamento completaram o mínimo de doses preconizadas.

Mencione-se, por fim, que entre os fatores associados à completude de TPT observou-se melhor organização do serviço de saúde indígena e, ainda, o fato de as pessoas que realizam todos os exames protocolares serem mais propensas a concluir o tratamento com mais êxito.

Considera-se que este estudo pode servir de subsídio à tomada de decisão gestora no estado de Mato Grosso do Sul, se levada em conta a implementação de medidas de preenchimento das lacunas identificadas no processo da cascata de cuidado.

8 REFERÊNCIAS

ALSDURF, H.; Hill, P.C.; MATTEELLI, A.; GETAHUN, H.; MENZIES, D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infectious Diseases**, v.16, n.11, p.1269-1278, 2016. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30216-X. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27522233.

ALVES, J.C.F.; PAULO, Z.C.A.; SANTOS, N.M.G.; PINTO, E.S.G.; DAVIM, R.M.B. Barreiras socioeconômico-culturais que retardam o diagnóstico da tuberculose. **Revista Enfermagem UFPE**, v.10, n.1, p.4021-4027, 2016. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bde-30148>.

ANDRADE, R.L.P.; SCATOLIN, B.E.; WY SOCKI, A.D.; BERALDO, A.A.; MONROE, A. A.; SCATENA, L.M.; VILLA, T.C.S. Tuberculosis diagnosis: primary health care or emergency medical services?. **Revista de Saúde Pública**, v.47, n.6, p.1149-1158, 2013. DOI: <<https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004650>>.

ANTON, C.; MACHADO, F.D.; RAMIREZ, J.M.A.; BERNARDI, R.M.; PALOMINOS, P.E.; BRENOL, C.V.; MELLO, F.C.Q.; SILVA, D.R. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.45, n.02, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190023>.

ANTUNES, J.L.F.; WALDMAN, E.A.; MORAES, M. A tuberculose através do século: ícones canônicos e signos do combate à enfermidade. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.5, n.2, p.367-379, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1413-81232000000200010>.

BERTOLLI FILHO, C. História social da tuberculose e do tuberculoso: 1900-1950. 2001. **Editora FIOCRUZ**. DOI: <https://doi.org/10.7476/9788575412886>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Controle da Tuberculose**. Resolução número 284-Tuberculose Problema de Saúde Prioritário no Brasil, Brasília: 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**, Brasília: 2011.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. **Recomendações para o manejo da coinfeção TB-HIV em serviços de atenção especializada a pessoas vivendo com HIV/AIDS**. Ministério da Saúde. Brasília: 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica**. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasil Livre da tuberculose: Plano **Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Coinfecção TB-HIV no Brasil: Panorama epidemiológico e atividades colaborativas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Nota informativa nº 11 de 15 de junho de 2018**. Recomendações para tratamento da Infecção Latente por Tuberculose em Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV). Brasília, 2018a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil 2a Edição** Atualizada, Brasília: 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Brasil livre da tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. **Boletim Epidemiológico**, v.50, n.9, p.1-18, 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de doenças crônicas e infecções sexualmente transmissíveis. **Ofício circular nº 3/2020/CGDR/DCCI/SVS/MS**. Orientação sobre o uso das doses fixas pediátricas RHZ (rifampicina 75mg, isoniazida 50mg e pirazinamida 150mg) e RH (rifampicina 75mg e isoniazida 50mg) comprimidos dispersíveis para o tratamento da tuberculose pediátrica. Brasil, 2020a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de doenças crônicas e infecções sexualmente transmissíveis. Panorama epidemiológico da coinfecção TB-HIV no Brasil 2020. **Boletim Epidemiológico**, número especial, junho, 2021a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de doenças crônicas e infecções sexualmente transmissíveis. **Nota Informativa Nº 5/2021-CGDR/DCCI/SVS/MS**. Dispõe sobre atualização das Recomendações do Tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* com a disponibilização da rifapentina Brasil, 2021b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas. **Nota informativa nº 05 de 06 de julho de 2021**. Dispõe sobre atualização das Recomendações do Tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* com a disponibilização da rifapentina, Brasília, 2021c

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico da Tuberculose**, primeira edição, número especial, 2022a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas. **Nota informativa nº 2 de 09 de fevereiro de 2022**. Recomendações para utilização do teste de liberação de interferon-gama (IGRA) para o diagnóstico laboratorial da Infecção Latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Brasília, 2022b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil- 2ª edição**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas. **Nota Técnica Nº 22/2018 – CGPNCT/DEVIT/MS** sobre a indisponibilidade temporária da rifampicina 300mg cápsula e rifampicina suspensão oral 20 mg/ml para o tratamento da ITB. BRASIL, 2020c

CELLESTIS QUIAGEN COMPANY. QuantiFERON®-TB Gold (QFT ®) ELISA, 2013.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Anergy skin testing and preventive therapy for HIV-infected persons: revised recommendations. **Morbidity and Mortality Weekly Report**. n.15, v.46, p.1-13, 1997.

CHEE, C.B.E.; REVES, R.; ZHANG, Y.; BELKNAP, R. Latent tuberculosis infection: Opportunities and challenges. **Respirology**, v.23, n.10, p.893–900, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/RESP.13346>.

CAZABON, D.; ALSDURF, H.; SATYANARAYANA, S.; NATHAVITHARANA, R.; SUBBARAMAN, R.; DAFTARY, A.; PAI, M. Quality of tuberculosis care in high burden countries: the urgent need to address gaps in the care cascade. **International Journal of Infectious Disease**, v.56, p.111-116, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.016>.

DATTA, S.; SHERMAN, J.M.; TOVAR, M.A.; BRAVARD, M.A.; VALENCIA, T.; MONTOYA, R.; QUINO, W.; D'ARCY, N.; RAMOS, E.S.; GILMAN, R.H.; EVANS, C.A. Sputum Microscopy With Fluorescein Diacetate Predicts Tuberculosis Infectiousness. **The Journal of Infectious Diseases**, v.216, n.5, p.514-524, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix229>.

DEGHANI, K.; LAN, Z.; Li, P.; MICHELSEN, S.W.; WAITES, S.; BENEDETTI, A.; LEJEUNE, P.; TORRIE, J.; ROBINSON, E.; VEJVODA, B.; MULLAH, M.; REDWOOD, D.; COOPER, M.; FANNING, A.; YACOB, W.; ALVAREZ, G.G.; SOBORG, B.; LONG, R.; MENZIES, D. Determinants of tuberculosis trends in six Indigenous populations of the USA, Canada, and Greenland from 1960 to 2014: a population-based study. **The Lancet**, v.3, n.3 p.133 – 42, 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30002-1](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30002-1).

DIETRICH, J.; ROY, S.; ROSENKRANDS, I.; LINDENSTRØM, T.; FILSKOV, J.; RASMUSSEN, E.M.; CASSIDY, J.; ANDERSEN, P. Differential influence of nutrient-starved *Mycobacterium tuberculosis* on adaptive immunity results in progressive tuberculosis disease and pathology. **Infection and Immunity**, v.83, n.12, p.4731-9, 2015. DOI: 10.1128/IAI.01055-15. Epub 2015 Sep 28. Erratum in: *Infection and Immunity*. 2016. Feb; v.84, n.2, p.6.

DUARTE, R. Tuberculin skin test. How to optimise? **Revista Portuguesa de Pneumologia**. v.15, n.2, p.295-304, 2009. DOI: 10.1016/s0873-2159(15)30132-x.

ERNST, J. The immunological life cycle of tuberculosis. **Nature Reviews Immunology**. v. 12, p.581–591, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3259>

EWERS, I.; VICENTE RIZZO, L.; KALIL FILHO, J. Imunologia e envelhecimento
Imunologia e envelhecimento Aging and immunology. **Einstein**, v.6, p.13-20, 2008.

GETAHUN, H.; GRANICH, R.; SCULIER, D.; GUNNEBERG, C.; NUNN, P.; RAVIGLIONE, M. Implementation of isoniazid preventive therapy for people living with HIV worldwide: barriers and solutions. **AIDS**, v.24, n. Suppl 5, p. S57–S65, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000391023.03037.1f>.

GETAHUN, H.; MATTEELLI, A.; CHAISSON, R. E.; RAVIGLIONE, M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. **The New England Journal of Medicine**, v.373, n.12, p.1178-1180, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMCI508223>.

GONÇALVES, H. Tuberculosis throughout the times. **História, ciências, saúde--Manguinhos**, v.7, n.2, p.305–327, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-59702000000300004>

HATZARA, C.; HADZIYANNIS, E.; KANDILI, A.; KOUTSIANAS, C.; MAKRIS, A.; GEORGIOPOULOS, G.; VASSILOPOULOS, D. Frequent conversion of tuberculosis screening tests during anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatic diseases. **National Library of Medicine**. v.74, n.10, p.1848, 2015. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205376.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Cidades e Estados**. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ms.html>. Acesso em: 30 abril 2021.

JO, K.W.; KIM, J.S.; KWON, H.S.; PARK, Y.E.; KIM, J.Y.; HONG, M.J.; SHIM, T.S. Adverse event and treatment completion rates of a 12-dose weekly isoniazid and rifapentine course for South Korean healthcare workers. **Respiratory Medicine**, v.158, p.42-48, 2019. Doi: 10.1016/j.rmed.2019.10.005. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31605920.

KIM, J.; KESHAVJEE, S.; ATUN, R. Health systems performance in managing tuberculosis: analysis of tuberculosis care cascades among high-burden and non-high-burden countries. **Jounal Glob Health**, v.9, n.1, p.010423, 2019. DOI: 10.7189/jogh.09.010423. PMID: 31263546; PMCID: PMC6592589.

KOUL, A.; ARNOULT, E.; LOUNIS, N.; GUILLEMONT, J.; ANDRIES, K. The challenge of new drug discovery for tuberculosis. **Nature**, v.469, p.483–490, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature09657>.

LAPA, J.R.S. Novos Aspectos da Patogenia da Tuberculose. Faculdade de Medicina Univerisdade Federal do Rio de Janeiro. **Pulmão RJ**, v.21, n.1, p.10-14, 2012.

LOBUE, P.; MENZIES, D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*. **Wiley Online Library**. v.15, p: 603-622, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01751.x>.

LOPES, A.J.; JANSEN, J.M.; CAPONE D. Patogenia e Imunologia. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v.5, n.2, 2006. Disponível em: <https://www.e-publicações.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9204>.

LOPES, R.; OLIVEIRA, D.E.; GRANDE, C. Investigação de contatos de casos de tuberculose e efetividade do tratamento da infecção latente em indígenas de Mato Grosso do Sul, 2015. Dissertação (Mestrado). **Repositório da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**. Disponível em: <https://repositorio.ufms.br/bitstream/123456789/1/Roselene%20Lopes%20de%20Oliveira.pdf>

MARIA, D.; LOPES, A.; GOES, V.; PINHEIRO, F.; SERRA, H.; MONTEIRO, A.; QUEIROZ, N. Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente em pacientes com doenças inflamatórias crônicas e uso de imunobiológicos inibidores do TNF- α *. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.37, p.308-316, 2011.

MARTINEZ, L.; NICOL, M.P.; WEDDERBURN, C.J.; STADLER, A.; BOTHA, M.; WORKMAN, L.; ROUX, D.M.L.; ZAR, H.J. Cytomegalovirus acquisition in infancy and the risk of tuberculosis disease in childhood: a longitudinal birth cohort study in cape town, South Africa. **The Lancet**, v.9, n.12, p.E1740-E1749, 2021.

MORO, R.; N; BORISOV, A. S.; SAUKKONEN, J.; KHAN, A.; STERLING, T. R.; VILLARINO, M. E.; SCOTT, N. A.; SHANG, N.; KERRIGAN, A.; GOLDBERG, S.V. Fatores associados à não conclusão do tratamento da infecção latente da tuberculose: experiência do estudo PREVENT TB nos Estados Unidos e Canadá. **Clinical Infectious Diseases**, v.62, n.11, p.1390, 2016. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/adherence-to-tuberculosis-treatment/abstract/7>. Acesso em: 19 de junho de 2022.

NCAYIYANA, J.R.; BASSETT, J.; WEST, N.; WESTREICH, D.; MUSENGE, E.; EMCH, M.; PETTIFOR, A.; HANRAHAN, C.F.; SCHAWARTZ, S.R.; SANNE, I.; RIE, A.V. Prevalence of latent tuberculosis infection and predictive factors in an urban informal settlement in Johannesburg, South Africa: A cross-sectional study. **BMC Infectious Diseases**, v.16, n.1, p.1–10, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1989-x>.

NJIE, G.J.; MORRIS, S.B.; WOODRUFF, R.Y.; MORO, R.N.; VERNON, A.A.; BORISOV, A. S. (2018). Isoniazida-Rifapentina para Infecção Latente da Tuberculose: Uma Revisão Sistemática e Meta-análise. **Jornal Americano de Medicina Preventiva**, v.55, n.2, p.244-252. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.04.030>.

OLIVEIRA, S.M.V.; RUFFINO, N.A; PANIAGO, A.M.M.; OLIVEIRA, O.A.; MARQUES, M.; CUNHA, R.V; ANDREOTTI, R. Tuberculin skin test: Operational research in the state of mato grosso do Sul, Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.37, n.5, p. 646–654, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1806-37132011000500012>.

PAI, M.; BEHR, M.A.; DOWDY, D.; DHEDA, K.; DIVANGAHI, M.; BOEHME, C.C.; GINSBERG, A.; SWAMINATHAN, S.; SPIGELMAN, M.; GETAHUN, H.; MENZIES, D.; RAVIGLIONE, M. Tuberculosis. **Nature Reviews Disease Primers**, v.2, p.16076, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>.

PARRISH, N. M.; DICK, J.D.; BISHAI, W. R. Mechanisms of latency in *Mycobacterium tuberculosis*, **Trends in Microbiology**, v.6, n.3, p.107-112, 1998. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(98\)01216-5](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(98)01216-5).

PEASE, C., ZWERLING, A., MALLICK, R; PATTERSON. M.; DEMAIO, P.; FINN, S.; ALLEN, J.; DYK, D.V.; ÁLVAREZ, G.G. The latent tuberculosis infection cascade of care in Iqaluit, Nunavut, 2012–2016. **BMC Infectious Diseases**, v.19, p.890, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4557-3>

PEREIRA, S.M.; DANTAS, O.M.S.; XIMENES, R.; BARRETO, M.L. (2007). Vacina BCG contra tuberculose: efeito protetor e políticas de vacinação. **Revista de Saúde Pública**, v.41, n.1, p.59–66, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0034-89102007000800009>.

RABAHI, M.F.; JUNIOR, J.L.R.S.; FERREIRA, A.C.G.F.; SILVA, D.G.S.T.; CONDE, M. B. Tratamento da tuberculose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.43, n.06, p.472-486, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000388>.

REIS, S.P.D.; HARTER, J.; LIMA, L.M.; VIEIRA, D.A.; PALHA, P. F.; GONZALES, R. I. C. Aspectos geográficos e organizacionais dos serviços de atenção primária à saúde na detecção de casos de tuberculose em Pelotas, Rio Grande do Sul, 2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.26, n.1, p.141–148, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000100015>.

RITTERSHAUS, E.S.C.; BAEK, S.; SASSETTI, C.M. The Normalcy of Dormancy: Common Themes in Microbial Quiescence. **Cell Host & Microbe**, v.13, n.6, p.643-651, 2013. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.05.012>.

RUFFINO-NETTO, A.; VILLA, T.C.S. (Org.). Tuberculose: implantação do DOTS em algumas regiões do Brasil: histórico e peculiaridades regionais. Ribeirão Preto: REDE-TB, 2000. 210 p. Arrumar

RUFFINO-NETTO, A.; KRITSKI, A.L.; TEIXEIRA, E.G.; LOREDO C.C.S.; SOUZA D.N.; TRAJMAN, A. Influence of vial size on the results of the tuberculin test. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.31, n.2, p.144-148, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132005000200010>.

SANTOS, D.T.; GARCIA, M.C.; COSTA, A.A.N.F.; PIERI, F.M.; MEIER, D.A.P.; ALBANESE, S.P.R.; ARCÊNIO, R.A.; DESSUNTI, E.M. Infecção latente por tuberculose entre pessoas com HIV/AIDS, fatores associados e progressão para doença ativa em

município no Sul do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.33, n.8, 2017a. DOI: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00050916>>.

SANTOS, T.; POLISCHUCK, I. Custo limita incorporação do teste IGRA para diagnóstico da tuberculose latente em países de menor renda. **Medscape**, 2017b. Disponível em: <https://portugues.medscape.com/verartigo/6500963#:~:text=%22Enquanto%20o%20PPD%20custa%20menos,Estado%22%2C%20destacou%20o%20m%C3%A9dico>.

SIQUEIRA, R.C.; ORÉFICE, F.P. Potencial do teste IGRA (Interferon Gama Release Assay) para o diagnóstico de tuberculose ocular. Revisão e análise comparativa com o teste tuberculínico cutâneo (PPD). *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 2019, v.78, n.3, p.202-209, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20190130>>. Epub 01 Jul 2019. ISSN 1982-8551. <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20190130>.

SMIEJA, M.J., MARCHETTI, C. A., COOK, D. J., SMAILL, F.M. (2000). Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. **The Cochrane database of systematic reviews**, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001363>.

STERLING, T.R.; VILLARINO, M.E.; BORISOV, A.S.; SHANG, N.; GORDIN, F.; SIZEMORE, E. B.; HACKMAN, J.; HAMILTON, C.D.; DICK MENZIES, D.; KERRIGAN, A.; WEIS, S.E.; WEINER, M.; WING, D.; CONDE, M.B.; BOZEMAN, L.; HORSBURGH, R.; CHAISSON, R.E. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. **The new england journal of medicine**, v.365, n.23, p.2155-2166, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1104875.

STOCKBRIDGE, E. L.; LOETHEN, A. D.; ANNAN, E.; MILLER, T. L. Interferon gamma release assay tests are associated with persistence and completion of latent tuberculosis infection treatment in the United States: Evidence from commercial insurance data. **PLoS One**, v.15, n.12, p. e0243102, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0243102. PMID: 33270737; PMCID: PMC7714216. Evidencia e relação PT IGRA e TT

SUBBARAMAN, R.; JHAVERI, T.; NATHAVITHARANA, R.R. Closing gaps in the tuberculosis care cascade: an action-oriented research agenda. **Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases**, v.19, p. 100144, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2020.100144>.

TRAJMAN, A.; STEFFEN, R.E.; MENZIES, D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence, **Pulmonary Medicine**, 2013, Artigo: ID 601737, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/601737>.

TRIGUEIRO, J.V.S.; NOGUEIRA, J.A.; SÁ, L.D.; PALHA, P.F.; VILLA, T.C.S., TRIGUEIRO, D.R.S.G. Controle da tuberculose: descentralização, planejamento local e especificidades gerenciais. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.19, n.6, p.1289-1296, 2011. DOI: <<https://doi.org/10.1590/S0104-11692011000600003>>. Epub 16 Jan 2012. ISSN 1518-8345. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692011000600003>.

WAYNE, L.G. Dormancy of *Mycobacterium tuberculosis* and latency of disease. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.** v. 13, p. 908–914, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02111491>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. **Bull World Health Organ**, v.60, n.4, p.555-64, 1982. PMID: 6754120; PMCID: PMC2536088.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management**. Geneva: World Health Organization; 2018. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf>. Acesso em: 19 de junho de 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report, 2020** [internet]. Geneva: disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Rapid communication: TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection, 2022a**. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-TB-2022.1>. Acesso em: 19 de Junho de 2022a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Use of alternative interferogamma release assays for the diagnosis of TB infection, 2022b**. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240042346>. Acesso em: 19 de junho de 2022.

YANG, J.Y.; JO, K.W, HONG, S.; YOO, B., LEE, C.K, KIM, Y.G., SHIM, T.S. Adequacy of initiating TNF antagonists within 3 weeks of starting latent tuberculosis infection treatment in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Infectious Diseases*, v.48, n.4, p. 293–298, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1113436>.

YUHARA, L.S.; SACCHI, F.P.C.; CRODA, J. Impact of Latent Infection Treatment in Indigenous Populations. **PLoS ONE**, v.8, n.7, p.71201, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071201>.

ANEXO A - FICHA DE NOTIFICAÇÃO/INVESTIGAÇÃO DE INFECÇÃO LATENTE DA TUBERCULOSE

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		FICHA DE NOTIFICAÇÃO DAS PESSOAS EM TRATAMENTO DA ILTB		ILTB
É FUNDAMENTAL QUE HAJA A EXCLUSÃO DA TUBERCULOSE ATIVA PREVIAMENTE.				
DADOS DE NOTIFICAÇÃO				
1) Tipo de entrada*: () Caso novo () Reentrada após mudança de esquema () Reingresso após abandono () Reexposição			2) Data da notificação*: ____/____/____	
NOTIFICAÇÃO INDIVIDUAL				
3) Nome de registro*:		4) Nome social:		
5) Data de nascimento*: ____/____/____	6) Sexo*: () Masculino () Feminino	7) Gestante***: () Sim () Não sabe () Não () Ignorado	8) Raça/cor*: () Branca () Amarela () Indígena () Preta () Parda () Ignorado	
9) Cartão Nacional de Saúde:		10) Nome da mãe*:		
DADOS DE RESIDÊNCIA				
11) UF*:	12) Município de residência*:		13) Regional de Saúde:	
14) Logradouro*:		15) Nº*:	16) Bairro*:	
17) Complemento (apto., casa,...):		18) CEP:	19) (DDD) Telefone:	
INVESTIGAÇÃO				
20) Descartado TB ativa*: () Sim () Não		21) Caso a TB ativa não tenha sido descartada, justifique a realização do tratamento de ILTB**:		
22) BCG*: () Sim () Não () Ignorado		23) Radiografia do Tórax*: () Normal () Alteração sugestiva de TB ativa () Alteração não sugestiva de TB ativa () Não realizada		
24) HIV*: () Positivo () Em andamento () Negativo () Não realizado		25) IGRA*: () Positivo () Indeterminado () Negativo () Não realizado		26) Data da coleta do IGRA: ____/____/____
27) Prova Tuberculínica (PT)*: () Sim () Não		28) Data da aplicação da última PT: ____/____/____		29) Resultado da última PT**: _____ mm
30) Contato de TB*: () Sim () Não () Não sabe () Ignorado		31) Nome do caso fonte:		32) Número do Sinan:
TRATAMENTO				
33) UF*:		34) Município de tratamento*:		35) Regional de Saúde:
36) Unidade de saúde de tratamento*:				37) Código CNES:
38) Principal indicação para tratamento da ILTB*: Sem PT e sem IGRA realizados (1) Recém-nascidos coabitantes de caso fonte confirmado por critério laboratorial (2) Pessoas vivendo com HIV contatos de TB pulmonar com confirmação laboratorial (3) Pessoas vivendo com HIV com contagem de células CD4+ menor ou igual a 350 cel/µl (4) Pessoas vivendo com HIV com registro documental de ter tido PT ≥ 5mm ou IGRA positivo e não submetido ao tratamento da ILTB na ocasião (5) Pessoas vivendo com HIV com Radiografia de tórax com cicatriz radiológica de TB, sem tratamento anterior para TB. PT ≥ 5mm ou IGRA positivo (6) Contatos adultos e crianças, independentemente da vacinação prévia com BCG (7) Pessoas vivendo com HIV com CD4+ maior que 350 cel/µl (8) Alterações radiológicas fibróticas sugestivas de seqüela de TB (9) Indivíduos em uso de inibidores do TNF-α ou corticosteroides (>15mg de Prednisona por mais de um mês) (10) Indivíduos em pré-transplante em terapia imunossupressora PT ≥ 10mm ou IGRA positivo (11) Silicose (12) Neoplasias de cabeça e pescoço, linfomas e outras neoplasias hematológicas (13) Neoplasias em terapia imunossupressora (14) Insuficiência renal em diálise (15) Diabetes mellitus (16) Indivíduos baixo peso (< 85% do peso ideal) (17) Indivíduos tabagistas (>1 maço/dia) (18) Indivíduos com calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia Conversão (segunda PT com incremento de 10mm em relação à 1ª PT) (19) Indivíduos contatos de TB confirmada por critério laboratorial (20) Profissionais de saúde (21) Trabalhadores de instituições de longa permanência (22) Outra: _____				
39) Se houver, registre o código da indicação secundária para tratamento da ILTB:		40) Medicamento*: () Isoniazida () Rifampicina		41) Data de início do tratamento*: ____/____/____
PREENCHA ATÉ ESSE PONTO, ASSINE E NOTIFIQUE O CASO NO IL-TB. APÓS O ENCERRAMENTO, TERMINE DE PREENCHER A FICHA E ENCERRE O CASO NO SISTEMA.				
ENCERRAMENTO				
42) Nº de doses tomadas: _____		43) Data do término do tratamento*: ____/____/____		
44) Situação de encerramento*: () Tratamento completo () Suspensão por reação adversa () Tuberculose ativa () Óbito () Abandono () Suspensão por PT < 5mm em quimioprofilaxia primária () Transferido para outro país				
Observações:				
Nome do investigador*:		Função do Investigador:		Assinatura do Investigador:

* Campo obrigatório ** Campo obrigatório condicionado à pergunta anterior