



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

RAQUEL BALDINI CAMPOS

INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE EM UM HOSPITAL DE ALTA
COMPLEXIDADE: aspectos epidemiológicos, de diagnóstico e tratamento, e
proposição de um protocolo de manejo

CAMPINAS
2021

RAQUEL BALDINI CAMPOS

INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE EM UM HOSPITAL DE ALTA
COMPLEXIDADE: aspectos epidemiológicos, de diagnóstico e tratamento, e
proposição de um protocolo de manejo

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de em Mestra em Ciências, na
área de Qualificação dos Processos Assistenciais

ORIENTADOR: PROF^a. DR^a. MÔNICA CORSO PEREIRA
COORIENTADOR: PROF. DR. EDUARDO MELLO DE CAPITANI

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA RAQUEL BALDINI CAMPOS, E ORIENTADA PELA
PROF^a. DR^a. MÔNICA CORSO PEREIRA.

CAMPINAS
2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

C157i Campos, Raquel Baldini, 1989-
Infecção latente por tuberculose em um hospital de alta complexidade :
aspectos epidemiológicos, de diagnóstico e tratamento, e proposição de um
protocolo de manejo / Raquel Baldini Campos. – Campinas, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: Mônica Corso Pereira.
Coorientador: Eduardo Mello de Capitani.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Tuberculose latente. 2. Imunossupressores. 3. Mycobacterium. I.
Pereira, Mônica Corso. II. Capitani, Eduardo Mello de. III. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Latent tuberculosis infection in a high complexity hospital :
epidemiological, diagnostic and treatment aspects, and proposal of a management protocol

Palavras-chave em inglês:

Latent tuberculosis

Immunosuppressants

Mycobacterium

Área de concentração: Qualificação dos Processos Assistenciais

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Mônica Corso Pereira [Orientador]

Mariângela Ribeiro Resende

Sidney Bombarda

Data de defesa: 24-06-2021

Programa de Pós-Graduação: Ciência Aplicada à Qualificação Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-2462-4462>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/4960558265185969>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
RAQUEL BALDINI CAMPOS

ORIENTADOR: MÔNICA CORSO PEREIRA

COORIENTADOR: EDUARDO MELLO DE CAPITANI

MEMBROS TITULARES:

1. PROF^a. DR^a. MÔNICA CORSO PEREIRA

2. PROF^a. DR^a. MARIÂNGELA RIBEIRO RESENDE

3. PROF. DR. SIDNEY BOMBARDA

Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Qualificação Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 24/06/2021

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Doutora Mônica Corso Pereira e ao meu coorientador, Professor Doutor Eduardo Mello de Capitani, que sempre acreditaram em mim, agradeço a orientação exemplar e pelos ensinamentos durante toda realização, pela visão crítica e oportuna, as quais contribuíram para enriquecer, todas as etapas do trabalho realizado.

À minha irmã e companheira de toda vida, Mariana Baldini Campos, agradeço o apoio, a motivação incondicional, e ajuda em toda elaboração desse trabalho em todas suas fases. Sem ela isso não teria sido possível.

Ao Professor Doutor Maurício Wesley Perroud Junior e a todos meus professores da residência médica em pneumologia, pelo apoio, sugestões e orientações durante a realização deste trabalho.

Ao meu amigo e companheiro de residência médica, Antônio Carlos Gomes de Barros Junior, pelo estímulo a realização deste mestrado e motivação durante seu desenvolvimento.

Aos meus pais, Sônia Cassinelli Baldini Campos e Alcebíades Ribeiro Campos pelo apoio incondicional, orientações científicas e pessoais, contribuindo para chegar ao fim deste percurso. Finalmente ao meu irmão Guilherme Baldini Campos pelo apoio, motivação e ajuda técnica e operacional.

Por fim, o meu profundo agradecimento a todas as pessoas que contribuíram para a concretização desta dissertação e para meu crescimento direta e indiretamente.

E acima de tudo a Deus.

RESUMO

Introdução: A tuberculose (TB) é uma doença com alta incidência e prevalência no Brasil, e a TB latente (ILTB) - um estado de infecção assintomática e sem risco de transmissão – tem sido uma preocupação cada vez maior inclusive pelo crescente número de pacientes imunossuprimidos ou em uso de imunobiológicos. Algumas outras populações específicas, como pacientes com silicose e diabetes mellitus (DM), também devem ser objeto de atenção e ter seu diagnóstico buscado ativamente.

Objetivos: Conhecer e descrever o perfil clínico-epidemiológico, aspectos de diagnóstico e tratamento dos casos de ILTB atendidos no Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP e construir um protocolo de indicação de investigação e tratamento adaptado às condições da instituição.

Métodos: Estudo unicêntrico, observacional, de coorte retrospectiva - com pacientes tratados para ILTB no HC-UNICAMP ao longo de 5 anos, entre janeiro de 2014 e março de 2019, por meio da coleta de dados de prontuários. Após análise dos dados coletados foi proposto um protocolo para uso multidisciplinar visando sistematizar e orientar o manejo diagnóstico e terapêutico de grupos específicos de pacientes em maior risco de desenvolvimento de TB ativa.

Resultados: Analisados os dados de 181 pacientes, e identificadas como principais motivos de rastreio para ILTB: o uso de imunobiológicos (42%), transplantes (35%), infecção por HIV (10%). O teste tuberculínico (TT) foi o principal meio diagnóstico utilizado para rastreio (79%). O tratamento foi iniciado por 98% dos pacientes e 75% deles completaram os 6 meses preconizados. A isoniazida foi o medicamento de escolha em 180 pacientes, com 8% de efeitos colaterais. Nenhum dos pacientes avaliados desenvolveu TB ativa após realização do tratamento de ILTB. Propusemos um protocolo buscando adequar à realidade da instituição as principais recomendações nacionais para todos os grupos de pacientes nos quais é recomendado o rastreamento de ILTB.

Conclusão: Alguns grupos vulneráveis à ILTB merecem ter maior atenção quanto ao rastreio, como os diabéticos e pacientes com silicose. Baseado nos achados foi proposto um protocolo que abrange todos os grupos para os quais há indicação de rastreamento de ILTB, e adaptado às necessidades da instituição.

Palavras-chave: tuberculose latente, imunossupressores, mycobacterium.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis (TB) is a disease with high incidence and prevalence in Brazil, and latent tuberculosis (LTBI) - a condition of asymptomatic infection and without risk of transmission - has been an increasing concern, including due to the growing number of patients immunosuppressed or using immunobiologicals. Some other specific populations, such as patients with silicosis and diabetes mellitus (DM), should also be the object of attention and have their diagnosis actively sought.

Objectives: To know and describe the clinical and epidemiological profile, aspects of diagnosis and treatment of ILTB cases treated at the Hospital de Clínicas (HC) of UNICAMP and to build a protocol for the indication of investigation and treatment adapted to the conditions of the institution.

Methods: Single-center, observational, retrospective cohort study - with patients treated for LTBI at HC-UNICAMP over 5 years, between January 2014 and March 2019, through the collection of data from medical records. After analyzing the collected data, a protocol for multidisciplinary use was proposed in order to systematize and guide the diagnostic and therapeutic management of specific groups of patients at higher risk of developing active TB.

Results: The data of 181 patients were analyzed and identified as the main reasons for screening for ILTB: the use of immunobiologicals (42%), transplants (35%), HIV infection (10%). The tuberculin test (TT) was the main diagnostic tool used for screening (79%). The treatment was initiated by 98% of the patients and 75% of them completed the recommended 6 months. Isoniazid was the medication of choice in 180 patients, with 8% of side effects. None of the evaluated patients developed active TB after undergoing the treatment of LTBI. We proposed a protocol seeking to adapt the main national recommendations to the reality of the institution for all patient groups in which LTBI screening is recommended.

Conclusion: Some groups vulnerable to LTBI deserve more attention regarding screening, such as diabetics and patients with silicosis. Based on the findings, a protocol was proposed that covers all groups for which there is an indication for LTBI screening, and adapted to the needs of the institution.

Keywords: latent tuberculosis, immunosuppressants, mycobacterium

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características clínico-epidemiológicas dos pacientes	27
Tabela 2: Testes diagnósticos	28
Tabela 3: Imunossupressores/imunobiológicos que indicaram o rastreio de ILTB.....	29
Tabela 4: Motivo do rastreio do para ILTB	29
Tabela 5: Comorbidades	30
Tabela 6: Características do tratamento para ILTB	30
Tabela 7: Tempo entre tratamento da ILTB e início do imunossupressor	31

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma da seleção de pacientes	25
Figura 2: Doenças de base	31
Figura 3: Protocolo de ILTB: situações especiais	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS	American Thoracic Society
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
BTS	British Thoracic Society
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNIs	Inibidores de calcineurina
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
HC	Hospital de clínicas
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
INF	Interferon
IGRA	Teste de liberação de Interferon Gama
IL	Interleucina
ILTB	Infecção latente pelo <i>M. tuberculosis</i>
MS	Ministério da Saúde
NVE	Núcleo de Vigilância Epidemiológica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPD	Derivado de proteína purificada
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SINAN	Sistema de informação de agravos de notificação
TARV	Terapia antiretroviral
TB	Tuberculose

TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fatores de Necrose Tumoral
TDO	Tratamento diretamente observado
TOS	Transplante de órgãos sólidos
TT	Teste Tuberculínico
UT	Unidades de tuberculina

SUMÁRIO

1.	<i>Introdução</i>	13
1.1	Epidemiologia e mecanismos de doença	13
1.2	Diagnóstico da ILTB	15
1.2.1.	Fatores de risco para progressão de ILTB para doença ativa.....	15
1.2.2.	Testes para o diagnóstico	17
1.2.3.	<i>Rastreamento da ILTB: quando fazer</i>	18
1.2.4.	Diagnóstico e tratamento de ILTB.....	20
2.	<i>Justificativa</i>	21
3.	<i>Objetivos</i>	22
3.1	<i>Objetivo geral</i>	22
3.2	Objetivo específico	22
4.	<i>Métodos</i>	22
4.1	. Coleta de dados	23
4.2	. Critérios de inclusão e exclusão	23
4.3	Análise dos dados e análise estatística	24
4.4	Aspectos éticos da pesquisa.....	24
5.	<i>Resultados</i>	25
6.	<i>Discussão</i>	33
6.1.	Diagnóstico da ILTB	34
6.2.	ILTB em diferentes contextos clínicos	35
6.3.	Tratamento da ILTB	42
6.4.	Fluxograma de rastreio e diagnóstico de ILTB.....	44
7.	<i>Conclusões</i>	44
8.	<i>Referências Bibliográficas</i>	46
9.	<i>Anexos</i>	53
9.1.	Anexo 1: Ficha de coleta de dados.....	53
9.2.	Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	54

1. Introdução

1.1 Epidemiologia e mecanismos de doença

A tuberculose (TB) é uma doença com altas incidência e prevalência no Brasil, e com elevada morbidade. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil ocupa o 20º lugar entre os 30 países prioritários para tuberculose no mundo, com incidência de 73864 casos novos em 2019 (coeficiente de incidência 35/100mil) e 66819 casos novos em 2020 (coeficiente de incidência 31,6/100 mil), com mortalidade total de 4,5 mil mortes por tuberculose em 2019. Dados do Ministério da Saúde estimam que em 2017 foram diagnosticados 72 mil casos novos e em 2016 ocorreram 4,5 mil mortes por tuberculose, sendo a quarta causa de morte por doença infecciosa (1,2).

A infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) é definida como uma resposta imune específica contra o *M. tuberculosis* na ausência de sinais clínicos da doença ativa, ou como um estado de viabilidade bacteriana persistente, com controle imunológico e nenhuma evidência de tuberculose ativa clinicamente manifestada. A OMS estima que um quarto da população mundial tenha ILTB e nesses casos, o risco de desenvolver tuberculose é de 5 a 10% ao longo da vida, sendo que a maioria desenvolverá a doença nos dois primeiros anos após a infecção inicial (2,3).

O entendimento da patogênese da ILTB não é completamente consensual. Até recentemente acreditava-se que após a inalação de *M. tuberculosis*, a resposta imune inata envolvendo macrófagos alveolares e granulócitos agia no combate à infecção, sendo que em algumas pessoas os bacilos eram eliminados, enquanto em outras a infecção-doença se estabelecia. A replicação de bacilos em macrófagos e linfonodos regionais podia levar à disseminação linfática e hematogênica, com acometimento de múltiplos órgãos, originando os casos de tuberculose extrapulmonar. Já a contenção de bacilos dentro dos macrófagos e em ambiente extracelular dentro de granulomas limitava a replicação adicional e controlava a destruição do tecido, resultando em um equilíbrio dinâmico entre patógeno e hospedeiro (4).

No entanto, essa definição parece muito simplista e uma nova teoria tem sido apontada. Barry *et al* sugerem que a tuberculose envolve um conjunto dinâmico de respostas protetoras e patogênicas que se correlacionam com um espectro imunológico. Nesse modelo dinâmico ocorrem uma variedade de interações hospedeiro-bacilo, que se manifestam pela latência clínica quando as respostas do hospedeiro predominam e pela doença quando a replicação bacteriana excede o limiar necessário para causar sintomas. Um bom exemplo é a infecção por HIV que desloca esta distribuição a favor do bacilo (5).

Dentro deste entendimento, pode-se apreender que a tuberculose latente abrange um grupo heterogêneo de indivíduos: aqueles com doença subclínica; aqueles que progredirão para doença ativa primária; aqueles que mantêm infecção persistente ao longo da vida; aqueles que suprimem temporariamente a infecção, mas depois sucumbem e desenvolvem doença ativa, possivelmente como resultado de imunossupressão ou algum outro evento (isto é, infecção latente verdadeira); e aqueles que são capazes - através da imunidade inata ou adaptativa ou da combinação das duas - de eliminar efetivamente o patógeno. No entanto, também é possível que todos os indivíduos expostos a uma dose bacilar o suficiente para serem infectados permaneçam assim sem nunca eliminar o patógeno (6).

A imunidade protetora depende da capacidade do hospedeiro em produzir citocinas mediadas por células T específicas que aumentam a produção de células T reativas ao antígeno de *M. tuberculosis* e induzem a ativação de macrófagos via IFN- γ e TNF- α , resultando na formação de granulomas. No entanto, a formação do granuloma não ocorre imediatamente e pode levar até 3 semanas para que um número suficiente de células seja recrutado para conter o crescimento de bacilo. Durante esse tempo, os bacilos continuam a invadir e replicar rapidamente dentro dos macrófagos. Portanto, o sistema imunológico inato continua estimulando o recrutamento e ativação de macrófagos que produzem vários fatores autócrinos, dos quais o TNF- α é o mais importante. O TNF- α é fundamental para uma resposta imune protetora sustentada ao bacilo atuando em várias funções importantes como induzindo a apoptose de células infectadas, promovendo a maturação de células dendríticas e a migração de leucócitos para o local da infecção (7).

O papel do TNF- α na infecção por *M. tuberculosis* é paradoxal. Essa citocina tem um potencial simultâneo para ajudar e dificultar uma resposta imune contra o bacilo. O TNF- α exerce função importante devido a sua capacidade de manter um estado de latência da infecção e uma inibição do TNF- α ocasiona uma menor capacidade de conter o crescimento dos bacilos. No entanto, essa citocina também pode ter um impacto negativo, contribuindo para muitas das características patológicas da TB, além de promover diretamente o crescimento do bacilo nos monócitos. Foi relatado que o *M. tuberculosis* aumenta ativamente a sensibilidade das células infectadas à toxicidade do TNF- α e contribui para destruição celular no hospedeiro. Além disso, muitos dos sinais e sintomas patológicos da TB, como febre, perda de peso, anorexia e dano tecidual, assemelham-se ao efeitos sistêmicos do excesso de citocinas inflamatórias circulantes, que podem ser atribuídas ao efeito patológico do TNF- α (7).

1.2 Diagnóstico da ILTB

Antes de se afirmar que um indivíduo tem ILTB é fundamental excluir a TB ativa por meio da anamnese, exame clínico, exames laboratoriais (com pesquisa microbiológica) e radiografia de tórax. Cerca de 5% das pessoas que entram em contato com o *M. tuberculosis* não conseguem impedir a multiplicação dos bacilos, e podem adoecer, caracterizando a chamada primo-infecção por tuberculose. Outros 5%, apesar de bloquearem a infecção nesta fase, adoecerão posteriormente por reativação desses bacilos ou em consequência de exposição a uma nova fonte de infecção (8).

1.2.1. Fatores de risco para progressão de ILTB para doença ativa

Diversos fatores relacionados à competência do sistema imunológico podem aumentar o risco de adoecimento e de progressão da ILTB para doença ativa. Dentre tais fatores, pode-se destacar a supressão da imunidade celular pela infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), o uso de inibidores do fator de necrose tumoral α (TNF- α), uso de glicocorticoides, e transplantes de órgãos sólidos ou hematológicos. A doença renal em estágio final e a silicose também conferem uma

probabilidade aumentada de progressão para tuberculose ativa. Considerando-se a alta prevalência e o risco aumentado de TB ativa, outros grupos de risco devem ser considerados para o manejo da ILTB, como prisioneiros, usuários de drogas ilícitas, adultos sem-teto, imigrantes de países com alta prevalência de tuberculose, idosos, profissionais de saúde e estudantes de medicina, pacientes com diabetes, e pessoas com recente conversão de um TT negativo em positivo (9).

Várias doenças inflamatórias e/ou autoimunes, tais como doenças do colágeno, doenças inflamatórias intestinais, entre outras – podem necessitar do uso de medicamentos imunossupressoras ou imunomoduladoras para seu controle. Alguns desses medicamentos atuam em vias diretamente envolvidas na defesa imunológica contra o bacilo da tuberculose. Drogas imunobiológicas como etarnecept, infliximabe ou adalimumabe bloqueiam a ação do TNF- α , citocina liberada por macrófagos e uma das envolvidas diretamente na defesa imunológica contra tuberculose. Seu bloqueio, portanto, aumentará o risco de desenvolver tuberculose em pacientes previamente infectados (mas sem doença ativa). Exatamente devido a este risco aumentado, há orientações específicas de rastreio de ILTB e monitoramento contínuo para sinais ou sintomas para tuberculose doença nestes pacientes (10). Estudos clínicos demonstraram que pacientes que utilizam medicamentos anti-TNF- α apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de tuberculose pela diminuição da formação de granuloma, risco não observado em outras classes de biológicos como anti-CD20 e anti-CD28 (11).

Além do TNF- α , mediador vital na imunidade contra a tuberculose, outros componentes do sistema imunológico podem ter papel importante na defesa contra este microrganismo. Por exemplo, foi comprovado que a IL-6 está relacionada ao efeito bactericida anti-TB em macrófagos, de modo que inibidores da IL-6, como o tocilizumabe, podem atuar em macrófagos, neutrófilos e na linhagem de IFN tipo I, levando à progressão para TB ativa. As recomendações de uso de alguns dos imunobiológicos não inibidores do TNF- α , como o tocilizumabe e o abatacepte (inibidores de IL-6), também trazem recomendações para rastreamento de ILTB previamente ao uso do medicamento. Essas recomendações são extensíveis ao uso de corticosteroides em dose equivalente a prednisona ≥ 15 mg/dia, por mais de um mês, em indivíduos com mais de 65 anos (12).

Estudo realizado em Hong Kong por Wang et al. identificou quatro casos de TB em pacientes em uso de inibidor de IL-6, taxa até maior do que a de alguns inibidores de TNF no período estudado (13).

1.2.2. Testes para o diagnóstico

Para realização do diagnóstico de ILTB são usados dois exames diagnósticos, isoladamente ou em conjunto: Teste Tuberculínico (TT) ou Prova Tuberculínica e Teste de liberação de Interferon Gama (Interferon Gama Release Assay - IGRA).

O TT, realizado pela técnica de Mantoux, consiste em injeção intradérmica de 5 unidades de tuberculina (UT) de PPD-S (Derivado de Proteína Purificada Standard) ou 2 UT de PPD RT23 (do alemão, *Renset Tuberkulin*). Estas duas apresentações de tuberculina são consideradas equivalentes. No indivíduo que apresenta ativação da imunidade celular a esses antígenos tuberculínicos, ocorrerá uma reação de hipersensibilidade tardia dentro de 48 a 72 h. A reação causará endurecimento localizado da pele no local da injeção. Para verificação do resultado, o diâmetro transversal deve ser medido (em milímetros de enduração) por um indivíduo treinado e interpretado usando pontos de corte estratificados por risco. É importante notar que a imunidade mediada por células aos antígenos da tuberculina às vezes pode refletir a exposição a antígenos semelhantes da vacinação pelam BCG ou uma infecção anterior que tenha sido eliminada (14).

Já os IGRAs são exames de sangue que avaliam *in vitro* a resposta imune mediada por células. Eles medem a liberação de interferon gama (IFN- γ) pelas células T após a estimulação por antígenos específicos do complexo *Mycobacterium tuberculosis* que são: a 6 kDa alvo antigênico secretado precocemente (ESAT-6) e proteína filtrada da cultura 10 (CFP-10). Esses antígenos são codificados por genes localizados na região da diferença 1 (RD1) locus do genoma de *M. tuberculosis*. Eles são mais específicos que o TT para *M. tuberculosis*, uma vez que não são codificados em os genomas de qualquer linhagem de vacina BCG ou da maioria das espécies de micobactérias não tuberculosas (14)

Dois IGRAs comerciais estão disponíveis em muitos países: o teste QuantiFeron-TB-Gold® (Cellestis Limited, Carnegie, Austrália) e o teste T-SPOT.TB®. O Quantiferon-TB Gold utiliza sangue total e quantifica a presença do IFN- γ através

da técnica de ELISA (Enzyme-Linked-Immunesorbent Assay). O teste T-SPOT.TB® (Oxford Immunotec, Oxford, Inglaterra) usa um ensaio de ELISPOT (Enzyme-Linked-Immunespot Assay) com células mononucleares periféricas produtoras de IFN- γ , em resposta à estimulação com ESAT-6 e CFP-10 (14). No Brasil, está liberado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o Quantiferon-TB Gold®.

O TT e o IGRA medem indiretamente a infecção pelo *M. tuberculosis*, detectando a resposta das células T de memória, o que revela apenas a presença de sensibilização do hospedeiro aos antígenos de bacilos. Os testes são geralmente considerados aceitáveis, mas imperfeitos. Meta-análise de testes de diagnóstico em pacientes com TB mostraram baixo valor preditivo positivo (VPP) combinado para progressão para TB ativa em todos os estudos usando IGRAs comerciais foi de 2,7% (IC de 95%, 2,3% -3,2%) em comparação com 1,5% (IC de 95%, 1,2% -1,7%) para o TT ($p < 0,0001$). Os valores combinados de valor preditivo negativo (VPN) para progressão para TB ativa para IGRAs e o TT foram muito altos; em 99,7% (IC de 95%, 99,5% -99,8%) e 99,4% (IC de 95%, 99,2% -99,5%), respectivamente, embora fossem significativamente maiores para os IGRAs ($p < 0,01$) (15).

O TT é o mais utilizado e barato, mas apresenta baixa especificidade em populações vacinadas com bacilo Calmette-Guérin (BCG). Além disso, o teste está sujeito à reatividade cruzada com micobactérias não tuberculosas ambientais e apresenta baixa sensibilidade em pessoas imunocomprometidas.

Os IGRAs (o QuantiFERON-TB Gold® e o T-SPOT.TB®) medem respostas in vitro de células T ou células mononucleares do sangue periférico a antígenos de *M. tuberculosis* que não são encontrados no BCG e na maioria das micobactérias não tuberculosas, e, portanto, apresentam maior especificidade para *M. tuberculosis* que o TT. No entanto, estudos recentes envolvendo profissionais de saúde testados em série nos Estados Unidos mostraram que falsas conversões (de um resultado negativo para um resultado falso positivo) e as reversões (de um resultado positivo para um falso negativo) são mais comuns com os IGRAs do que com os testes cutâneos de tuberculina (6).

1.2.3. Rastreamento da ILTB: quando fazer

Protocolos propostos pelo Ministério da Saúde (MS) (8), bem como diretrizes internacionais têm recomendado a busca ativa de ILTB em pacientes que necessitarão do uso de imunobiológicos que atuem nas vias mencionadas na item 1.2.1 (16,17). Além disso, as recomendações incluem outros subgrupos de pacientes com maior risco de desenvolvimento de TB ativa.

Segundo o Manual de recomendações para controle de tuberculose no Brasil (7), do Ministério da Saúde, a ILTB deve ser rastreada nos seguintes casos:

Populações com indicação de investigação de ILTB
Contatos (nos últimos dois anos) adultos e crianças de TB pulmonar e laríngea
PVHIV com LT CD4+ $\geq$ 350 cel/mm ³
Pessoas em uso de inibidores de TNF alfa ou corticosteroides (equivalente a > 15 mg/dia de prednisona por mais de um mês)
Pessoas com alterações radiológicas fibróticas sugestivas de sequela de TB
Pré-transplante que irão fazer terapia imunossupressora
Pessoas com silicose
Neoplasia de cabeça e pescoço, linfomas e outras neoplasias hematológicas
Neoplasias em terapia imunossupressora
Insuficiência renal em diálise
Diabetes mellitus
Baixo peso (< 85% do peso ideal)
Tabagistas ($\geq$ 1 maço por dia)
Calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia de tórax
Profissionais de saúde, pessoas que vivem ou trabalham no sistema prisional ou em instituições de longa permanência

A OMS e o Ministério da Saúde do Brasil apresentam indicações distintas para as condições que determinam quando deve ser realizada investigação para ILTB, sendo as recomendações do MS mais abrangentes. Dentre essas indicações a OMS

não recomenda ou menciona tabagistas, DM, baixo peso, calcificação isolada na radiografia de tórax ou alterações radiológicas fibróticas sugestivas de sequela de TB e neoplasias (18).

1.2.4. Diagnóstico e tratamento de ILTB

Segundo o Ministério da Saúde (MS) e a ATS (*American Thoracic Society*), o diagnóstico de ILTB se baseia no teste tuberculínico (TT) ou IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*), em pacientes sem evidência ou suspeita de doença ativa. Para os pacientes com resultados positivos é recomendado o uso de isoniazida ou rifampicina (essa última em situações especiais) durante seis a nove meses (19,20).

A indicação do tratamento da ILTB depende do resultado do TT ou do IGRA, da idade; da probabilidade de ILTB, e do risco de adoecimento (8,19).

Em adultos e adolescentes com 10 anos ou mais de idade com ILTB, a relação risco-benefício do tratamento com isoniazida deve sempre ser avaliada. A idade é um dos fatores de risco para hepatotoxicidade pela isoniazida. Desse modo, em pessoas com 50 anos ou mais, recomenda-se o tratamento da ILTB com rifampicina (8).

Segundo o III Consenso Brasileiro de tuberculose (21), as indicações para o tratamento da ILTB são realizadas conforme o resultado do TT ou do IGRA (8).

Nos casos onde o TT é maior ou igual a 5mm ou o IGRA tem resultado positivo, está indicado tratamento para pacientes com SIDA, contactantes adultos e adolescentes (com 10 anos ou mais de idade), na presença de alterações radiológicas fibróticas sugestivas de sequela de TB ao radiograma de tórax, quando ocorre uso de inibidores do TNF- α ou de corticosteroides (dose equivalente a > 15 mg/dia de prednisona por mais de 1 mês), e em pacientes em situação pré-transplante que farão uso de terapia imunossupressora (8).

Quando o TT é de 10mm ou mais, ou o IGRA é positivo, além das anteriores há indicação de tratamento nos casos de silicose, neoplasia de cabeça e pescoço, linfomas e outras neoplasias hematológicas; insuficiência renal em diálise, neoplasias com quimioterapia imunossupressora; diabetes mellitus; baixo peso (< 85% do peso ideal); tabagistas (> 20 cigarros/dia); e calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia (8).

Já nos casos de conversão (2ª TT com incremento de 10mm em relação ao 1ª TT) deve-se tratar contactantes de TB confirmada por critério laboratorial; profissionais de saúde, profissional de laboratório de micobactéria e trabalhador do sistema prisional e de instituições de longa permanência (8).

Pacientes com silicose e outras populações, como as mencionadas acima, também devem ser objeto de atenção e ter seu diagnóstico padronizado. Outras situações para as quais ainda há dúvida quanto ao manejo diagnóstico são os casos em que é necessária a troca de classe de imunossupressor ou a combinação de mais de um medicamento imunossupressor, ou indivíduos com uso prolongado de imunossupressão em áreas de alta prevalência de tuberculose.

É importante mencionar que todos os casos de ILTB devem ser notificados ao diagnóstico e que desde 2019 existe um registro nacional.

Pela falta de experiência acumulada no manejo da ILTB em diversos contextos muitas questões permanecem sem resposta. Por exemplo, qual o risco relativo para ILTB de cada imunossupressor/ imunobiológico, o que fazer nos casos de abandono de tratamento ou quando há necessidade de troca de imunobiológico, como é a evolução em médio e longo prazo após o tratamento, se há necessidade de repetir o teste tuberculínico em pacientes com tratamento prolongado com imunossupressor. Embora não tenhamos a pretensão, com esse estudo, de abordar e responder a todas essas questões, visamos contribuir para o conhecimento no tema, o que certamente ajudará a elucidar essas questões que permanecem não esclarecidas.

2. Justificativa

Tuberculose é uma infecção de altas prevalência e morbidade no país, e este fato tem impacto na prevalência da ILTB. Diante do crescente número de pacientes com risco para desenvolver TB a partir de uma situação por ILTB, e considerando que várias especialidades clínicas cuidam rotineiramente de pacientes com esse perfil - como a reumatologia, gastroenterologia, dermatologia, oncologia, infectologia, pneumologia, nefrologia - há necessidade de seguir protocolos para o manejo diagnóstico e terapêutico destes pacientes.

Protocolos levam tempo para ser assimilados na rotina de serviços, especialmente em centros de assistência médica de grande porte, como HC-UNICAMP. Além disso, para o diagnóstico de ILTB são necessários os exames mencionados (TT ou IGRA), os quais nem sempre estão disponíveis. Tais problemas infra estruturais têm impacto para um bom fluxo de diagnóstico e manejo terapêutico dos casos de ILTB.

Para construir e implementar protocolos de conduta que façam sentido e que tenham maior chance de ser incorporados na assistência, é fundamental que tenhamos o conhecimento de como os processos de diagnóstico e tratamento são realizados no serviço, identificando deficiências e desacordos com recomendações nacionais, lacunas de conhecimento ou infraestruturas. Somente a partir deste diagnóstico interno é possível propor e colocar em prática um fluxo de procedimentos para manejo multidisciplinar que realmente tenha chances de ser adotado pela comunidade.

3. Objetivos

3.1 Objetivo geral

Descrever o perfil clínico-epidemiológico, e aspectos de diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos casos de ILTB atendidos no Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP.

3.2 Objetivo específico

Propor um protocolo de indicação de investigação e tratamento de ILTB (incluindo um fluxograma) adaptado às condições de assistência do HC UNICAMP.

4. Métodos

Trata-se de estudo unicêntrico, observacional, de coorte retrospectivo - com todos os casos notificados como ILTB no Hospital de Clínicas (HC) da Unicamp no período compreendido entre início de 2014 e março de 2019. O HC presta atendimento de nível terciário, ou seja, de maior complexidade. Também é um centro

de excelência médica nacional e tem capacidade operacional de 409 leitos, sendo 76 leitos intensivos, adultos e pediátricos (22).

Os participantes foram identificados a partir de busca no banco de dados do Núcleo de Vigilância Epidemiológica (NVE) - Seção de Epidemiologia Hospitalar do HC Unicamp. A partir de 2019 existe o registro nacional que se baseia no programa nacional de notificação, acessível por meio do site <http://sitetb.saude.gov.br/iltb>.

4.1. Coleta de dados

Todos os dados foram coletados a partir de revisão de prontuários dos pacientes, e foram incluídos somente pacientes cujo tratamento já foi finalizado.

Definição de caso: para diagnóstico de ILTB é necessária a presença de TT ou IGRA positivos, além da exclusão de tuberculose doença ativa através de radiografia de tórax, avaliação clínica e baciloscopia do escarro.

A coleta de dados foi realizada por meio de formulário específico (Anexo1) para o estudo, que incluiu informações sobre os seguintes aspectos: 1) dados clínicos ao diagnóstico, como idade, doença de base, imunossupressor/imunobiológico usado, condição que causou imunossupressão, resultado de TT ou IGRA, sintomas, exames feitos para descartar atividade de tuberculose (imagem e laboratoriais); 2) dados sobre a evolução, incluindo detalhes do tratamento, como droga utilizada, tempo total de tratamento, efeitos adversos, necessidade de troca de imunossupressor; 3) dados sobre a notificação do caso à vigilância epidemiológica do HC UNICAMP (visto que muitos casos são notificados na rede básica de atenção à saúde).

4.2. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com mais de 18 anos de idade e que foram notificados como ILTB no banco de dados do NVE do HC Unicamp durante o período analisado.

Foram excluídos pacientes cujos prontuários não foram localizados, ou no caso de prontuários incompletos impossibilitando a coleta de dados. Também foram excluídos pacientes que, após revisão do prontuário o diagnóstico de ILTB não tenha se confirmado .

4.3 Análise dos dados e análise estatística

Os dados coletados foram transportados para um banco de dados Excell® para posterior análise estatística descritiva do grupo. Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas de tendência central (frequência, porcentagem, média, desvio padrão, mínimo, mediano e máximo).

A partir da análise dos dados coletados e com base nas recomendações nacionais para manejo diagnóstico e terapêutico de ILTB, foi proposto um fluxograma/algoritmo para encaminhamento, investigação, definição de caso, tratamento (duração) e previsão de conduta em casos específicos (abandono de tratamento, necessidade de reintroduzir ou introduzir nova droga imunossupressora).

4.4 Aspectos éticos da pesquisa

Este estudo foi desenvolvido a partir da análise dos prontuários para coleta de dados de pacientes notificados para tuberculose latente (ILTB) no HC-UNICAMP no período compreendido entre início de 2014 e março de 2019. A coleta de dados foi feita exclusivamente pela pesquisadora que se comprometeu a manter completo sigilo sobre as informações levantadas e sobre identidade de pacientes.

Por solicitação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição, apesar de se tratar de estudo retrospectivo, foi tentado contato com os pacientes que ainda mantêm acompanhamento no HC-UNICAMP, via telefone ou carta, para solicitação de preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que segue no anexo 2. Este TCLE trata da participação apenas pela tomada de ciência da revisão do prontuário para coleta de dados. Para os pacientes que foram à óbito ou para aqueles com os quais não seja possível conseguir contato, houve autorização do CEP para dispensa do TCLE. Não houve intervenções nem medicamentosas nem de outra natureza. Não foi previsto contato com o paciente para qualquer outra finalidade do estudo (exceto a mencionada acima). Não havia danos previsto para a participação dos pacientes.

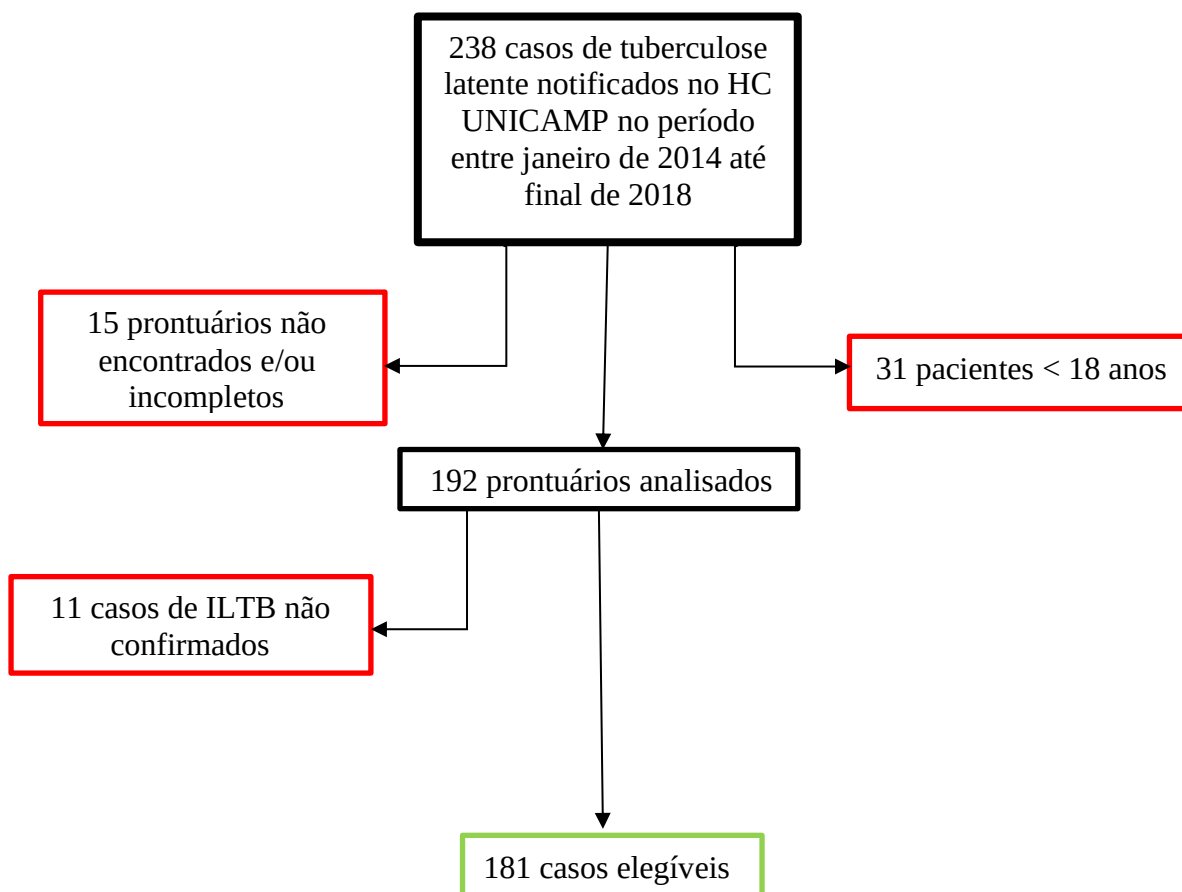
Os dados coletados só foram utilizados para o o objetivo proposto, qual seja, conhecer e descrever perfil clínico-epidemiológico, e aspectos de diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos casos de ILTB atendidos no Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP. Posteriormente, os dados coletados poderão servir à publicação

científica ou educativa, sendo neste caso apresentados como retrato de um grupo, sem informações que permitam a identificação dos indivíduos. O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, CAAE 5471919.5.0000.5404.

5. Resultados

A população inicial consistiu de 238 casos provenientes da notificação de tuberculose latente no HC UNICAMP no período entre janeiro de 2014 até final de 2018. Não foram incluídos 31 pacientes por terem menos de 18 anos, e 15 também não foram incluídos por prontuários incompletos ou não localizados. Após análise dos prontuários restantes, foram excluídos três casos considerados como tuberculose ativa, sete pacientes que já haviam apresentado tuberculose previamente, e um caso no qual foi descartada tuberculose latente ou tuberculose doença. A população final deste estudo consistiu de 181 pacientes elegíveis (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma da seleção de pacientes



A tabela 1 mostra detalhadamente as características clínico-epidemiológicas dos pacientes, a tabela 2 mostra os dados dos testes diagnósticos e, a tabela 3, os dados dos imunossupressores identificados como fatores de risco para ILTB.

A média de idade dos pacientes foi de 47 anos e mais de 2/3 da população se encontrava na faixa etária entre 30 e 60 anos (68%). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (56%).

As notificações foram realizadas por diversos ambulatorios, a maioria pelas especialidades de reumatologia (17%), nefrologia (18%), gastroenterologia (21%) e infectologia (20%). As demais notificações foram realizadas pelas especialidades dermatologia (10%), proctologia (8%), pneumologia (3%) e hematologia (2%).

As razões que motivaram o rastreio de ILTB foram, em ordem crescente de frequência, o uso de imunobiológicos (42%), transplantes renal, hepático e de medula óssea (35%), infecção por HIV (10%), história de contato com indivíduo bacilífero (9%) e outras (3%), como neoplasias e doadores de órgãos (Tabela 4). Os profissionais de saúde totalizaram 7,7% (14 indivíduos) e que foram contactantes de indivíduos bacilíferos.

Dentre as doenças de base que motivaram a pesquisa de ILTB, as principais foram doença renal dialítica (21%), artrite reumatóide/espondilite anquilosante (19%) e cirrose hepática associada a Carcinoma Hepatocelular (18%). Em menor frequência, foram relatadas doença inflamatória intestinal (13%), HIV (11%), psoríase/hanseníase (11%) e outras (7%) como neoplasias (Gráfico 1). Os pacientes hígidos, sem nenhuma comorbidade relatada, constituíram 8% (15) da população.

A maioria dos pacientes apresentava outras enfermidades além da doença de base, com 57% da população somando até 3 doenças. As comorbidades mais prevalentes foram HAS e DM, sendo 36% e 14%, respectivamente. Somente nove (5%) pacientes relatavam doença pulmonar prévia (Tabela 5).

Em relação ao contato prévio com pacientes com tuberculose, 78% da população não apresentava exposição conhecida.

Ao analisarmos dados clínicos, apenas 5% dos pacientes apresentaram sintomas respiratórios, como tosse, dispneia e expectoração. Houve relato também de sintomas sistêmicos, como emagrecimento e febre (3 e 2 pacientes, respectivamente).

Tabela 1: Características clínico-epidemiológicas dos pacientes

Variáveis	N=181
Sexo, n (%)	
Feminino	79 (44)
Masculino	102 (56)
Idade, anos	47 ($\pm$ 13) *
	49 (21-80) **
<30	25 (14)
30-60	123 (68)
>60	32 (18)
Ambulatórios de origem, n (%)	n=181
Nefrologia	33 (18)
Gastroenterologia	39 (21)
Infectologia	36 (20)
Dermatologia	19 (10)
Reumatologia	31 (17)
Proctologia	14 (8)
Hematologia	3 (2)
Pneumologia	6 (3)
História de contágio	n=181
Sim	39 (22)
Não	142 (78)
Sintomas respiratórios, n (%)	10 (5)
Tabagismo, n (%)	n = 149
Sim	74 (41)
Ativo	24 (13)
Ex-tabagista	50 (28)
Não	75 (41)

* valores em media +/- desvio padrão

** valores em mediana (mínimo - máximo)

Os dados radiológicos foram obtidos através da avaliação de radiografias e tomografias computadorizadas de alta resolução (TCAR) de tórax. Todos os pacientes realizaram radiografia de tórax, e 11% apresentavam alterações. As

alterações mais frequentes foram nódulos pulmonares, velamento de seio costofrênico, calcificações e retração pleural. Apenas 12% dos pacientes foram submetidos à TCAR, e 77% destas estavam alteradas. As alterações mais descritas foram calcificações, nódulos pulmonares, enfisema centrolobular, opacidades em vidro fosco, micronódulos calcificados, árvore em brotamento, cavidades com micetoma e espessamento pleural.

O TT foi o principal meio diagnóstico utilizado para pesquisa de ILTB, tendo sido realizado por 143 pacientes, 79% da população. A maior parte dos pacientes apresentou valores de leitura da enduração maiores que 10 mm (80%). Apenas quatro pacientes realizaram o IGRA, sendo dois deles positivos. Em 34 pacientes não foi realizado exame algum para confirmar o diagnóstico de ILTB, nem TT, nem IGRA.

Tabela 2: Testes diagnósticos

Testes diagnósticos	N=181
Teste tuberculínico, enduração (mm), n (%)	n = 143 (79)
<5	3 (2)
5-10	26 (18)
> ou = 10	114 (80)
IGRA, n (%)	4 (2)
Positivo , n(%)	2 (50)
Não realizado nenhum teste diagnóstico , n (%)	34 (18)
Radiografia de tórax, n (%)	n=181
Normal	161 (89)
Alterada	20 (11)
Tomografia de tórax, n (%)	n = 22
Normal	5 (23)
Alterada	17 (77)

O tratamento foi iniciado por 98% dos pacientes, mas apenas 75% deles completaram os seis meses preconizados. A isoniazida foi o medicamento de escolha em 180 pacientes, apenas um paciente teve a rifampicina indicada devido à hepatopatia (cirrose). Oito pacientes apresentaram efeitos colaterais, sendo os mais frequentes: diarreia, vômitos e epigastralgia, e destes cinco necessitaram substituir

isoniazida por rifampicina. O abandono do tratamento foi descrito em 8% da população. Foi necessária suspensão do tratamento em 15 pacientes, 7 deles por hepatotoxicidade e em 8 por efeitos colaterais (Tabela 6).

Quanto ao tempo entre início do imunobiológico/imunossupressor e o início do tratamento da ILTB, em 40,6 % das vezes o início do tratamento do imunobiológicos foi concomitante ao tratamento da ILTB; em 33,3% dos casos só foi iniciado o imunobiológico entre 2 a 6 meses após início do tratamento de ILTB; em 16 casos (16,7 %) esperou-se o término do tratamento da ILTB e em sete casos (9,4%) o rastreio e o tratamento da ILTB foram realizados já com uso do imunobiológicos/imunossupressor (Tabela 7).

Até o fim da coleta de dados nenhum dos pacientes em uso de imunossupressor/imunobiológico avaliados desenvolveu tuberculose doença após realização do tratamento de ILTB.

Tabela 3: Imunossupressores/imunobiológicos que indicaram o rastreio de ILTB

Medicamentos, N(%)	N=116
Anti-TNF (adalimumabe, etanercept, infliximabe, golimumabe, certlizumabe)	43 (37)
Inibidor da calcineurina + Anti-metabólico (tacrolimus e micofenolato de mofetil)	56 (48)
Anti-metabólico (azatioprina e metotrexate)	7 (6)
Anti-IL 12/23 (ustequinumabe)	3 (2,5)
Anti-neoplásico (ciclofosfamida e melfalan)	2 (1,7)
Inibidor da calcineurina (ciclosporina)	1 (0,8)
Anti-CTLA4 (abatacept)	1 (0,8)
Anti-IL6 (tocilizumabe)	1 (0,8)
Anti-CD20 (rituximabe)	1 (0,8)
Inibidor da mTOR + Anti-metabólico (sirolimus e micofenolato de mofetil)	1 (0,8)

Tabela 4: Motivo do rastreio do para ILTB

Motivo, N(%)	N = 181
Indicação de imunobiológico/imunossupressor	76 (42)

Transplante	64 (35)
Imunodeficiência secundária	18 (10)
Contactante	17 (9)
Outros	5 (3)

Tabela 5: Comorbidades

Comorbidades, N (%)	N = 181
Não	15 (8)
Sim	166 (92)
Só comorbidade principal	32 (18)
Comorbidades secundárias	134 (74)
≥ 2	86 (47)
Hipertensão arterial sistêmica	65 (36)
Diabetes mellitus	25 (14)
Outras*	125 (69)

* Rinite, asma, sinusite, síndrome de Sjögren, urticária, hipotireoidismo, dislipidemia, obesidade, doença do refluxo gastroesofágico, osteoporose, depressão, melanoma, sarcoma de Kaposi, traço talassêmico, cirrose hepática, hepatite B, hepatite C, uveíte, síndrome de Cimitarra, AVC, doença renal policística, psoríase, síndrome nefrótica, epilepsia, glaucoma, artrite reumatóide, fibromialgia, osteoartrite, síndrome demencial, síndrome coronariana, vitiligo, insuficiência cardíaca, doença diverticular, crioglobulinemia, enxaqueca, sífilis, hiperplasia prostática benigna.

Tabela 6: Características do tratamento para ILTB

Características do tratamento, N(%)	N = 181
Tratamento completo	147 (81)
Tratamento não realizado ¹	4 (2)
Abandono de tratamento	15 (8)
Suspensão do tratamento	n=15
Hepatotoxicidade	7 (4)
Efeitos colaterais	8 (8)
Necessidade de troca por rifampicina	5 (3)
Medicamento utilizado	n=177
Isoniazida	176 (99,4)
Rifampicina	1 (0,6)
Tempo de tratamento, em meses	n=176

6	133 (75)
< 6	35 (19)
> 6	8 (4,5)

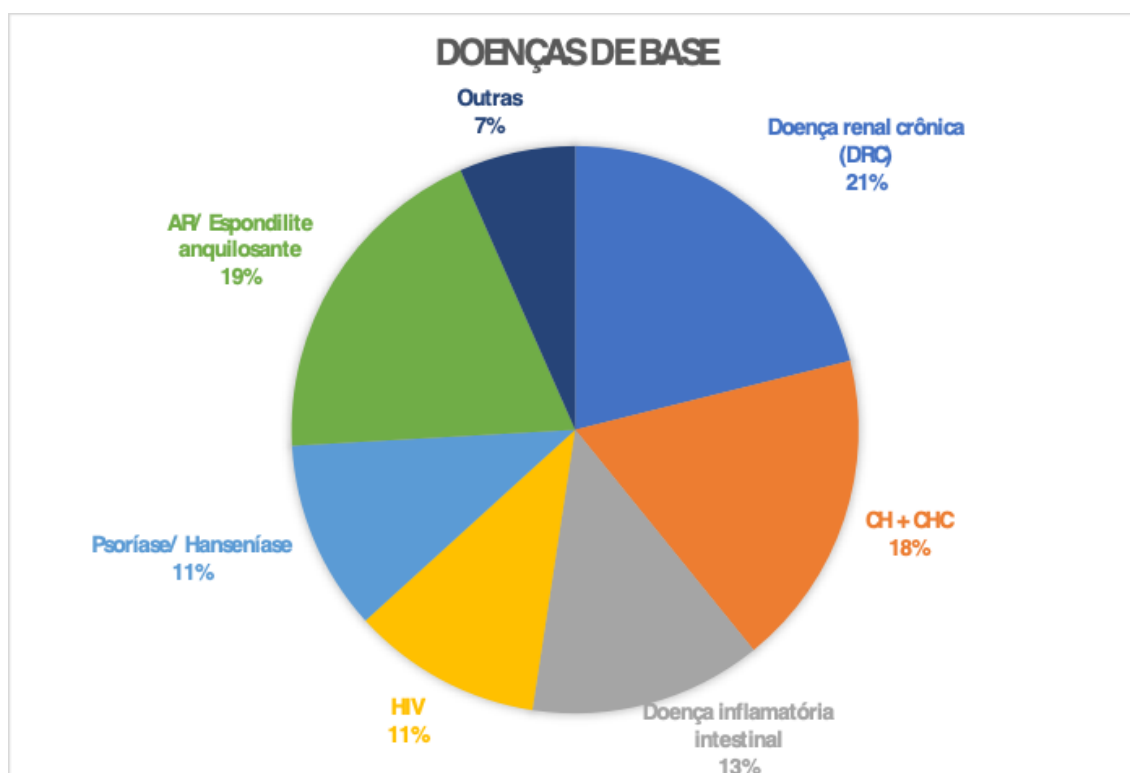
¹Tratamento indicado mas não iniciado.

Tabela 7: Tempo entre tratamento da ILTB e início do imunossupressor

Tempo, N(%)	N = 96*
Início concomitante	39 (40)
Entre 2 e 6 meses	32 (33,3)
≥6 meses (tratamento completo de ILTB)	16 (16,3)
Já estavam em uso do imunossupressor	9 (9,4)

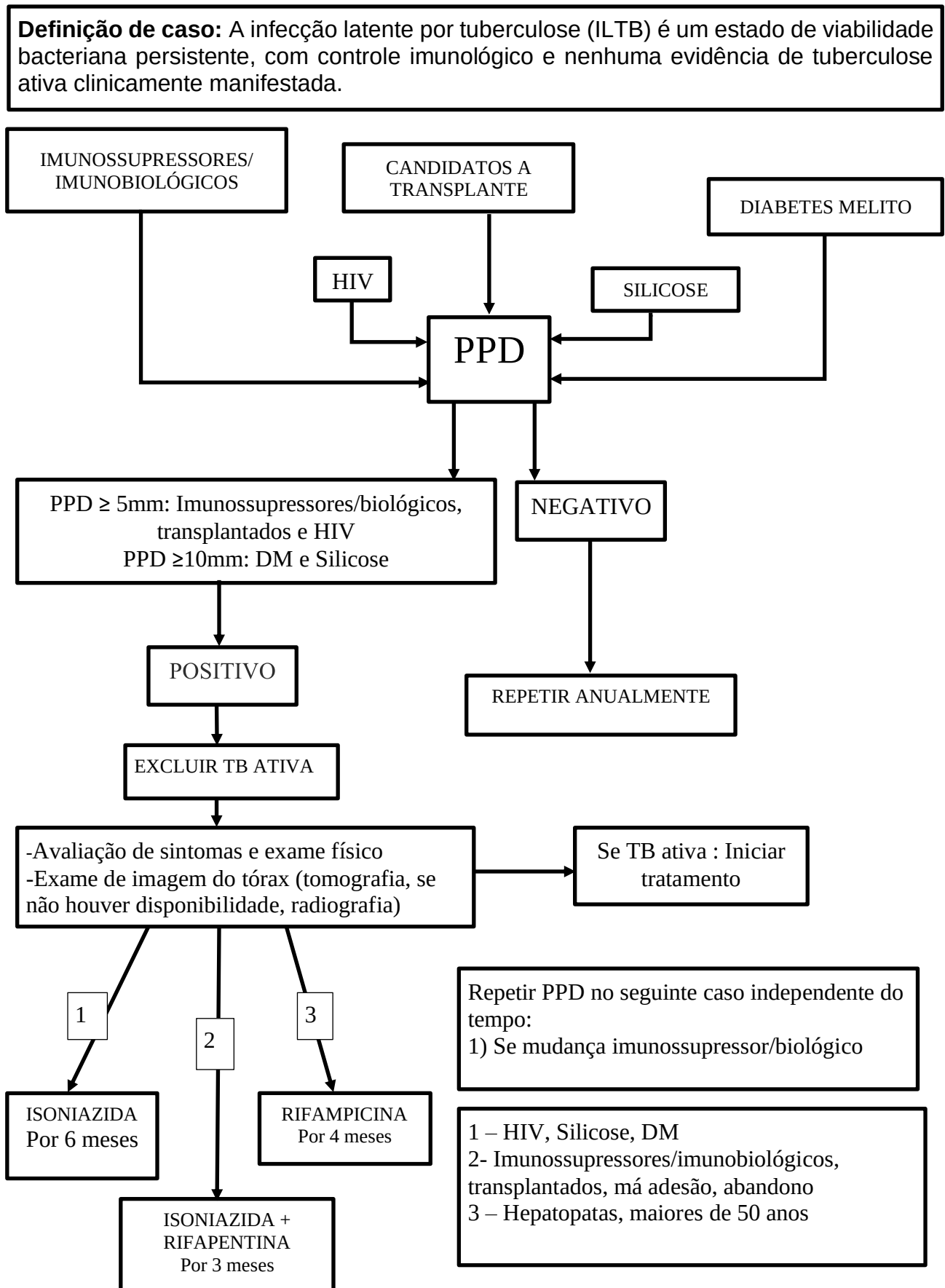
*Excluídos os casos em que o tratamento foi indicado e não realizado

Figura 2: Doenças de base



Considerando que , exceto pela Reumatologia, as demais disciplinas responsáveis pelos casos de ILTB não tem protocolos de investigação incorporados na sua rotina, propomos abaixo o seguinte fluxograma (Figura 2).

Figura 3: Protocolo de ILTB



6. Discussão

Dada a relevância da vigilância da ILTB, em 2018 foi lançado o Protocolo de Vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil com estímulo à notificação das pessoas em tratamento da ILTB, de modo a permitir a geração de indicadores de vigilância, bem com a monitorização de todos os casos em tratamento (19). Apesar de a notificação não ser compulsória, ainda assim observou-se um aumento de unidades federadas notificadoras no decorrer da implantação da vigilância da ILTB no país no último ano.

Segundo dados do Sistema de Informação para Notificação (SINAN) das pessoas em tratamento da ILTB, atualizado em 27/02/2020, de julho de 2017 a dezembro de 2019 foram registrados 22.574 tratamentos para a ILTB. Do total de registros, 11.883 (53%) eram do sexo feminino, 14.648 (65%) na faixa etária entre 15 a 59 anos, e 10.531 (47%) da raça/cor parda. Já em nosso estudo a maioria dos pacientes era do sexo masculino (56%) e mais de 2/3 da população se encontrava na faixa etária entre 30 e 60 anos (68%). A raça/cor não foi avaliada em nossa pesquisa (1).

Na população aqui analisada as indicações de tratamento foram, em ordem decrescente de frequência, o uso de imunobiológicos (42%), transplantes renal, hepático e de medula óssea (35%), infecção por HIV (10%), história de contato com indivíduo bacilífero (9%) e outras (3%), como neoplasias e doadores de órgãos. Nesse mesmo período segundo o SINAN para ILTB, em 10.812 (54,9%) indivíduos, a principal indicação do tratamento foi “contato de pessoa com tuberculose”, seguido de 3562 (18,1%) pessoas vivendo com HIV e 2.894 (14,7%) por usarem inibidores do TNF- α ou corticosteroides. Nesse caso devemos levar em consideração que nossa população provem de um hospital terciário, no qual a taxa de indivíduos em uso de imunossuppressores/imunobiológicos é muito maior do que na população em geral ou entre pacientes atendidos em serviços de saúde de menor complexidade (1).

Quanto ao desfecho de tratamento, no nosso estudo o tratamento foi iniciado por 98% dos pacientes, mas apenas 75% (133) deles completaram os 6 meses preconizados. O abandono do tratamento foi descrito em 8% da população e foi necessária suspensão do tratamento em 15 pacientes por efeitos colaterais. Nossos dados se assemelham aqueles do SINAN, onde 5.551 (77,5%) entre os

tratamentos encerrados apresentaram tratamento completo, tendo havido 1.308 (18,3%) abandonos e 163 (2,3%) interrupções de tratamento por reação adversa (1)

6.1. Diagnóstico da ILTB

O desempenho dos testes diagnósticos para infecção por tuberculose pode ser comprometido por estados de imunossupressão, seja pelo uso de terapias imunossupressoras ou doenças imunomediadas. A comparação entre o TT e o IGRA para pacientes imunossuprimidos e controles saudáveis, mostra resultados heterogêneos (20). Em nossa pesquisa, 143 (79%) pacientes fizeram TT, e somente 4 pacientes realizaram o teste IGRA pela indisponibilidade em nossa instituição. Dessa forma, não foi possível comparar a eficácia dos testes diagnósticos.

A especificidade dos IGRA é superior à do TT na população em geral, o que também foi demonstrado em pacientes imunossuprimidos. Já a sensibilidade do IGRA tem se mostrado igual ou superior ao TT, embora dados relativos a isso sejam menos claros. Porém, a realização de ambos os testes demonstrou maior sensibilidade diagnóstica, devendo ser levada em consideração frente à heterogeneidade de resultados em pacientes com alguma condição imunodepressora (10).

De fato, ao considerar os casos em estado de imunossupressão e o fato de que não existe um padrão ouro para determinar se um paciente realmente tem ILTB, deve-se considerar que a combinação dos testes TT e IGRA talvez traga maior sensibilidade e melhor desempenho diagnóstico, fazendo com que tratamentos empíricos sejam menos necessários.

Diretrizes sobre triagem de ILTB em pacientes que estão prestes a iniciar o tratamento anti-TNF- α foram emitidos por diferentes sociedades de especialidades de vários países. Todas elas orientam que a triagem deve incluir um histórico médico, exame físico, TT e / ou IGRA, e uma radiografia de tórax para pacientes com um TT ou IGRA positivo, bem como para pacientes com história clínica ou exame físico consistente com TB ativa ou TB passada (16,17,23).

Quanto ao uso dos testes de triagem para ILTB, recomendações de diferentes sociedades de especialidade e de diversos países não são concordantes entre si, variando de indicar apenas TT ou IGRA, até uma combinação deles. As

diretrizes do CDC (Centers for Disease Control and Prevention), o consenso Canadense e o TBNET International Consensus indicam TT ou IGRA e o uso combinado deles em algumas situações específicas (17,23). Já o *American College of Rheumatology* e o consenso suíço indicam somente um deles, ou TT ou IGRA (23,24). As diretrizes da *British Thoracic Society* (BTS) recomendam o uso de tabelas de estratificação de risco de TB (com base na idade, etnia e ano de entrada no Reino Unido) para orientar a decisão de tratamento de ILTB sem TT ou IGRA para pacientes em terapia imunossupressora (16).

As diretrizes do CDC de 2010 não recomendam testagem de rotina com um TT e um IGRA, mas declara que uma combinação dos dois testes pode ser útil quando o teste inicial (TT ou IGRA) é negativo e o risco para infecção e progressão para TB ativa é alto (25).

6.2. ILTB em diferentes contextos clínicos

- ILTB e uso de imunobiológicos/imunossupressores

O principal motivo de indicação de rastreamento no nosso estudo foi indicação de imunobiológicos ou imunossupressores (42% dos casos). Dentre os medicamentos imunobiológicos usados em nosso serviço, os anti-TNF foram os mais utilizados (37%) para os casos das doenças inflamatórias imunomediadas, e são prescritas por diversas especialidades, como reumatologia, dermatologia, gastroenterologia e nefrologia. Esta situação está de acordo com a literatura e justifica a necessidade de rastreio e tratamento da ILTB, como já bem estabelecido na literatura (12,26,27).

Estudo realizado em Taiwan, região com alta prevalência de tuberculose - como o Brasil - avaliou cerca de 13 mil indivíduos em uso de adalimumab e etanercept entre 2007 e 2011. Foram notificados 130 eventos de tuberculose doença, sendo 1,62 eventos por 100 pessoas / ano para o adalimumab, e 0,57 eventos por 100 pessoas / ano para o etanercept. Na comparação entre os medicamentos, o adalimumab mostrou risco adicional significativo de desenvolvimento de tuberculose em relação ao etanercept. No entanto, este estudo não informa se havia sido feito previamente o rastreio e tratamento de ILTB (28).

Estudo mais recente realizado na Coreia, entre 2005 e 2016, também mostrou risco aumentado de desenvolvimento de tuberculose ativa em pacientes em uso de anti-TNF. Após o ajuste por idade e sexo, a taxa de incidência padronizada de tuberculose ativa foi de 6,01 (IC95% 1,94–14,04) no grupo que apresentava e tratou ILTB contra 5,14 (IC95% 1,88-11,18) no grupo sem ILTB (29).

Um estudo realizado no Ceará, Brasil, avaliou 101 pacientes entre 2011 e 2015 que estavam em uso de imunobiológicos e imunomoduladores/imunossupressores, com diagnóstico de 6 casos de tuberculose ativa. Dentre os medicamentos utilizados no estudo, várias classes foram incluídas, dentre elas anti-TNF- α , Anti-IL6, anti-IL17, anti-CD20, anti-metabólico e corticoide. Além disso, todos os pacientes incluídos no estudo realizaram triagem e tratamento para ILTB. O risco relativo de desenvolver tuberculose ativa foi 1,39 vezes maior (IC95%: 0,17-11,3) em pacientes que receberam tratamento com agentes imunobiológicos (78,22%) comparados com aqueles que não os usaram (21,78%) (27).

Metanálise realizada por Souto et al, em 2013, avaliou 11.130 artigos e resumos que analisaram o risco de desenvolvimento de tuberculose em pacientes com doença inflamatória crônica imunomediadas e tratados com imunobiológicos, incluindo o tofacitinibe. O trabalho mostra que um aumento da taxa de reativação de ILTB com uso de outros imunobiológicos e tofacitinibe não pode ser demonstrada nos estudos clínicos randomizados e controlados. Apenas 19% desses estudos tiveram casos de TB. Dentre eles, foram encontrados 31 casos de TB com anti-TNF, 1 com abatacept e nenhum com rituximabe, tocilizumabe, ustekinumabe ou tofacitinibe (30).

Nosso trabalho não encontrou nenhum paciente que tenha desenvolvido tuberculose doença após o tratamento de ILTB e uso de imunossupressor/imunobiológicos. Tal fato pode mostrar a importância da adesão ao tratamento, visto que 40% dos pacientes iniciaram o tratamento de ILTB junto com o imunobiológicos. Entretanto, deve-se levar em conta o curto tempo de acompanhamento desses pacientes (de 0 a 5 anos).

- ILTB e transplantes

Receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS) apresentam risco aumentado de reativação da tuberculose. O aumento desse risco se deve principalmente à imunossupressão iatrogênica realizada para prevenir rejeição do enxerto após o transplante, mas também pode estar relacionada a condições prévias ao transplante como doença renal em estágio terminal, diabetes mellitus e desnutrição (31).

A imunossupressão dos pacientes transplantados pode ser feita com diversos medicamentos ou com a combinações delas. Em geral, são utilizadas diversas classes terapêuticas, como corticosteroides, antimetabólitos, inibidores de calcineurina (CNIs) e inibidores de mTOR, além de imunobiológicos (32).

A triagem para ILTB em pacientes transplantados envolve uma história detalhada com investigação de fatores de risco epidemiológicos, TT e/ou IGRA e uma radiografia de tórax. Nesse contexto, é importante ressaltar que tanto o TT quanto o IGRA são menos sensíveis em indivíduos imunocomprometidos. Embora em estudo com pacientes imunocomprometidos por doença renal em estágio terminal o IGRA pareça ter maior acurácia (33), a maioria das diretrizes sobre tuberculose em receptores de TOS não defende o uso preferencial de um teste sobre o outro. Realizar ambos os testes reduz a chance de falso-negativos e é indicado principalmente quando há alta probabilidade pré-teste para ILTB (31,34). Considera-se alta probabilidade pré-teste o paciente pertencer a comunidade epidemiologicamente considerada de alta prevalência de tuberculose (cidade, estado, país) e ter história de contágio ou convivência com familiar com tuberculose ativa.

O tratamento ideal para ILTB, além da eficácia clínica, é seguro, bem tolerado, de curta duração e sem interações medicamentosas significativas. Os esquemas medicamentosos para ILTB pré-transplante são semelhantes ao de pacientes que não são candidatos a transplante. Nove meses de isoniazida tem sido tradicionalmente o tratamento de escolha para ILTB nesses casos. Uma vantagem particular desse esquema é que ele pode ser iniciado antes e continuado após o transplante, devido à ausência de interações medicamentosas significativas. Se o transplante for necessário com urgência, esse regime é particularmente útil (34).

Esquemas alternativos de tratamento para ILTB incluem rifamicinas e quinolonas. A rifampicina por 4 meses traz um risco menor de lesão hepática do que a isoniazida, mas é um potente indutor da superfamília enzimática do citocromo P450, acelera o metabolismo de agentes imunossupressores e pode levar à rejeição e perda

do aloenxerto. O regime isoniazida / rifapentina uma vez por semana por 12 semanas, encurta significativamente a duração do tratamento, mas não evita os efeitos adversos da isoniazida ou efeitos relacionados à rifamicina no metabolismo das drogas imunossupressoras (34).

A escolha de qual esquema medicamentoso usar deve ser baseado em interações medicamentosas, risco de efeitos colaterais e preferência do paciente e do prescritor. Em geral, as rifamicinas devem ser evitadas para o tratamento de ILTB após o transplante, devido às interações medicamentosas significativas com imunossupressores como CNIs. Rifampicina e rifapentina são potentes indutores das enzimas do citocromo P450 e seus efeitos farmacocinéticos podem persistir por semanas ou mais tempo após a suspensão da droga. Por este motivo, estas drogas não devem ser iniciadas, a menos que seja improvável que o transplante aconteça nos próximos 6 meses (32).

Por fim, devemos dar atenção especial aos candidatos a transplante de fígado, uma vez que apresentam risco aumentado de hepatotoxicidade com o tratamento para ILTB. Este deve ser adiado para aqueles com cirrose descompensada ou hepatite aguda. Para os demais hepatopatas, deve-se avaliar riscos e benefícios do tratamento individualmente, pois eventualmente a doença hepática se estabiliza suficientemente antes do transplante para permitir o tratamento de ILTB. Frequentemente, entretanto, o tratamento deve ser adiado até que ocorra o transplante de fígado, quando a função hepática se estabiliza (34).

No nosso estudo, 35% dos casos de ILTB foram em pacientes submetidos a transplante renal, hepático ou medular. Os pacientes habitualmente são investigados com inquérito de sintomas respiratórios, TT e radiograma de tórax. Não há um rastreamento sistemático em todos os pacientes candidatos a transplante.

É importante ressaltar que ocorreram 662 transplantes renais e 274 transplantes hepáticos no período do nosso estudo e que encontramos 35 casos de ILTB nos transplantes renais e 30 casos nos transplantes hepáticos. Esses dados correspondem a 5,3% de casos no transplantados renais e 10,9% nos transplantes hepáticos. Consideramos essas taxas altas porém não se pode afirmar se isso é devido à alta prevalência ou subtestagem, uma vez que não temos protocolos de rastreamento no nosso hospital para esses casos (22).

A ILTB, em indivíduos com HIV, tem sido tradicionalmente definida pela positividade (induração ≥ 5 mm em 48-72 h) ao TT na ausência de evidência de doença tuberculosa. Tanto o CDC como a BTS, assim como o MS recomendam que todas as pessoas com HIV devem ser testadas para ILTB no momento do diagnóstico. O CDC especifica que em pessoas com níveis negativos de TT e CD4 + < 200 células / ml, o TT deve ser repetido após o início da terapia antirretroviral (TARV) e ao atingir níveis de CD4 + > 200 células / ml. Em pessoas com alto risco de exposição à TB ativa, é recomendado repetir o TT anualmente (35).

O diagnóstico de ILTB tanto pelo TT como pelo IGRA tem sua sensibilidade reduzida em situações de imunossupressão grave. No Reino Unido, a recomendação é de que o IGRA seja o exame de escolha em vez do TT. Já o CDC e o MS indicam qualquer um dos métodos, podendo ser o IGRA e o TT. Dois fatos devem ser lembrados sobre a importância da busca ativa de tuberculose ativa nesses pacientes, como o grande número de quadro clínicos atípicos e a positividade do teste estar relacionada ao grau de imunossupressão. Tanto para o TT como IGRA, a imunodeficiência progressiva está associada à diminuição da sensibilidade desses testes diagnósticos (8,36,37).

O risco de progressão de ILTB para tuberculose ativa em pessoas com HIV é reduzido tanto pela TARV quanto pelo tratamento de ILTB. Em combinação com a TARV, o tratamento da ILTB diminui o risco de tuberculose em 76% entre pessoas com infecção por HIV (38).

As indicações para tratamento de pacientes com HIV, de acordo com o MS são: a) contagem de LT-CD4+ ≤ 350 céls/mm³, independentemente do TT ou IGRA, ou quando contagem de CD4 ainda desconhecida; b) contagem de LT-CD4+ > 350 céls/mm³ com TT ≥ 5 mm ou IGRA positivo; c) contato intradomiciliar ou institucional de pacientes com TB pulmonar ou laríngea, independentemente do resultado da TT ou do IGRA; d) registro documental de ter tido TT ≥ 5 mm ou IGRA positivo e não submetido ao tratamento da ILTB na ocasião; e f) pacientes com radiografia de tórax com cicatriz radiológica de TB, sem tratamento anterior para TB, independentemente do resultado da TT (desde que afastada a possibilidade de TB ativa). O tratamento com isoniazida no total de 270 doses, com duração de 6 a 9 meses, é a terapia indicada, podendo ser reavaliada de acordo com a adesão (35–37).

No nosso estudo, apenas 11% dos pacientes com ILTB tinham infecção por HIV e em todos foi realizado TT para diagnóstico.

A BTS recomenda o tratamento para ILTB com 6 meses de isoniazida mais piridoxina; ou 3 meses de isoniazida mais rifampicina mais piridoxina. Já o CDC recomenda o uso da isoniazida por 9 meses suplementado com piridoxina (36,37). Em nosso estudo foi indicado para todos os pacientes 6 meses de tratamento com isoniazida.

- ILTB e diabetes

A diabetes mellitus (DM) e o aumento de risco de tuberculose devido à imunossupressão já vem sendo descrito há algum tempo. A relação entre DM e TB ativa foi avaliada e confirmada por muitos estudos, porém há poucos dados na literatura sobre o risco de ILTB em pacientes com diabetes (39).

Pesquisa realizada por Jackson et al, que incluiu 9157 participantes em risco de ILTB, sugere que após o ajuste para idade, sexo, IMC, etnia e imunossupressão, o DM está associado a um aumento 15% na prevalência de resultados positivos de IGRA, entre indivíduos com alto risco de ILTB (40).

Estudo transversal de Martinez-Aguilar et al analisou a prevalência de ILTB em 605 adultos com DM tipo 2 considerando *cut off* do TT de 5mm e verificou que mais da metade dos pacientes com DM apresentavam critérios para ILTB. A exposição frequente ao bacilo da tuberculose e o DM2 mal controlado foram identificados como fatores de risco. A definição de um ponto de corte do TT em pacientes com diabetes é necessária, uma vez que o *status* imunológico e a resposta à vacinação e outros antígenos sugerem a presença de anergia em pessoas com DM. Ainda há evidências que o DM pode afetar o sistema imunológico. Durante a hiperglicemia, há comprometimento da quimiotaxia, da atividade dos fagócitos e dos monócitos e aumento da atividade das células T. Além disso, em pacientes com DM2, há diminuição nos níveis circulantes de citocinas inflamatórias (INF- γ , IL-2, TNF- α) implicadas no controle imunológico da TB. Dado que a reativação do ILTB é influenciada pelo sistema imunológico, indivíduos com DM e ILTB podem apresentar um risco maior de reativação da TB (41,42).

Nossos resultados mostraram que o rastreio de ILTB não é realizado de forma sistemática em pacientes diabéticos do HC Unicamp. Apesar disso, a DM foi a

segunda comorbidade em frequência, perfazendo 14% delas. Considerando estes fatos, ou seja a maior predisposição de desenvolvimento de TB nos diabéticos e a ausência de busca sistemática nesta população, pode-se especular que um protocolo institucional que sistematizasse esta busca ativa poderia trazer muitos benefícios para o controle da tuberculose.

- ILTB e silicose

A silicose é um dos principais fatores de risco para tuberculose, perdendo apenas para o HIV como principal fator de risco (43). Existem poucos estudos sobre a prevalência da silicotuberculose, porém sabe-se que esta é mais elevada em países de baixa renda onde há descumprimento das regras de segurança, e limitado acesso a equipamentos de proteção. Em um estudo de 1994 estimou que o risco relativo de desenvolver tuberculose pulmonar em pacientes com silicose é 2,8 vezes maior do que em indivíduos sem silicose (44). Esse risco pode continuar por anos mesmo após a exposição à sílica ter finalizado. Além disso, o risco aumenta com a gravidade da silicose e naqueles pacientes com formas agudas e aceleradas da doença. A exposição à sílica aumenta o risco de tuberculose mesmo sem desenvolvimento de silicose (45).

A fisiopatologia pela qual a silicose predispõe a infecção por tuberculose permanece não completamente elucidada. A exposição a partículas de sílica diminui a ativação das células dendríticas, aumenta a replicação intracelular de *Mycobacterium tuberculosis* e liberação de macrófagos e leva a *downregulation* dos receptores toll-like 2. Esses mecanismos contribuem para redução da resposta inflamatória, com prejuízo das defesas anti-bacterianas e aumento da suscetibilidade à infecção por micobactérias (45).

A prevenção da TB em pacientes com silicose inclui vigilância ativa clínica dos trabalhadores, radiografias de tórax periódicas, TT ou IGRA. Além disso, é essencial que medidas de proteção para reduzir a exposição à sílica sejam instituídas em locais de mineração e/ou fábricas e que a população de risco seja constantemente assistida. Dessa forma, em pacientes com silicose com TT ou IGRA positivos, após a exclusão de TB ativa, o tratamento da ILTB deve ser iniciado, de acordo com os esquemas terapêuticos preconizados pelo MS (46).

Os poucos estudos realizados principalmente em países como África do Sul mostraram que houve redução do risco de desenvolver TB com o tratamento da ILTB. Entretanto, o número de casos de tuberculose ainda se mostrou substancial, seja por casos de reinfecção seja por perda rápida da proteção conferida pelo tratamento de ILTB (47,48).

No nosso estudo, não havia pacientes com silicose e não há em nossa instituição investigação sistemática nesse grupo de pacientes.

6.3.Tratamento da ILTB

O atual esquema terapêutico preconizado pelo MS para tratamento da ILTB no Brasil é o uso da isoniazida (180-270 doses). Em casos de pacientes selecionados como indivíduos com mais de 50 anos de idade, crianças (< 10 anos de idade), hepatopatas, contatos de monorresistentes e intolerantes à isoniazida recomenda-se a administração diária de rifampicina no total de 120 doses (1,49).

A recomendação quanto à duração do tratamento com isoniazida, de acordo com o MS, é de 9 a 12 meses, sendo que a indicação de 12 meses (completando as 270 doses recomendadas) visa prover maior proteção. Tal indicação é baseada no estudo feito por Comstock, que realizou uma análise que incluiu diferentes ensaios. O autor concluiu que para adultos imunocompetentes a duração do tratamento de 6 meses não oferece proteção ideal; entretanto, não é necessário mais de 12 meses para o tratamento preventivo. Portanto, o ideal seria 9 a 10 meses de duração. Além disso, o autor pontua também que a duração total do tratamento preventivo é mais importante do que sua continuidade (50). Cabe ressaltar, no entanto, que não há nenhum ensaio clínico disponível comparando regimes de tratamento com isoniazida por 9 meses, 6 meses ou 12 meses.

Em nosso estudo não houve nenhum caso de tuberculose quando realizados os 6 meses de tratamento. Da mesma forma, não há formalmente tempos diferenciados de tratamento conforme a doença que motivou o rastreio de ILTB.

O abandono de tratamento ocorreu em 8% de nossa população, o que difere de levantamento realizado por Dessunti, E. M. et al entre 2009 e 2010, na cidade de Londrina, onde a taxa de abandono foi de cerca de 40% (51,52).

Levando em consideração a urgência de muitos casos em iniciar o imunossupressor (seja pela gravidade da doença ou pela premência de um

transplante), aguardar de 6 a 9 meses para término do tratamento da ILTB se torna um complicador e resulta em alta taxa de abandono do mesmo. Diante disso uma opção terapêutica com tempo mais curto vem sendo proposta como alternativa ao uso da isoniazida.

A rifapentina em associação com isoniazida apresenta resposta semelhante ao tratamento preconizado atualmente, com redução em 50% do tempo ou mais. Esse medicamento é uma ciclopentil rifamicina, que é uma molécula que penetra na célula e se liga à RNA polimerase DNA-dependente em cepas suscetíveis de *M. tuberculosis*, resultando na inibição da síntese do RNA bacteriano e, consequentemente, morte celular (51,52).

A adoção desse novo esquema terapêutico traria benefício não só para os casos de pacientes com necessidade de tratamentos curtos, mas para a população em geral, pois traz um potencial aumento na adesão ao tratamento, o que ajudaria a reduzir a transmissão da doença.

A associação de rifapentina com isoniazida por três meses administrada semanalmente, conhecida como esquema 3HP, foi aprovada pelo MS em junho de 2020 como alternativa terapêutica aos tratamentos de longa duração com isoniazida por oferecer vantagens posológicas, principalmente mantendo a adesão do paciente até a conclusão do tratamento. A rifapentina deve ser administrada uma vez por semana, em combinação com isoniazida, durante 12 semanas consecutivas, sob tratamento diretamente observado (TDO). A dose deverá ser determinada com base no peso corpóreo do paciente, respeitando a dosagem máxima de 900 mg de rifapentina, uma vez por semana. Para adultos e crianças de 12 anos ou mais a dose é de 15mg/kg. Para crianças de 2 a 11 anos, a dose recomendada de rifapentina é 25 mg/kg (51,52).

Os regimes de tratamento recomendados pelo CDC incluem três opções de tratamento preferidas e duas alternativas. Regimes baseados em rifamicina, incluindo a) 3 meses de isoniazida uma vez por semana mais rifapentina, b) 4 meses rifampicina diária isolada e c) 3 meses de isoniazida diária mais rifampicina são os regimes recomendados preferidos por causa de sua eficácia, segurança e altas taxas de conclusão do tratamento. Regimes de 6 ou 9 meses de isoniazida diária são colocados como regimes alternativos porque, embora eficazes, eles têm maior risco de toxicidade e menores taxas de conclusão do tratamento, o que diminui a eficácia (53).

6.4.Fluxograma de rastreio e diagnóstico de ILTB

O fluxograma aqui proposto procurou adaptar as recomendações nacionais e internacionais à realidade institucional. Esperamos que, se implementado e adotado na rotina das especialidades envolvidas no manejo de ILTB da nossa instituição, possa contribuir para melhor o rastreio, diagnóstico e tratamento destes casos.

7. Conclusões

Observamos em nosso estudo que a maioria dos pacientes era do sexo masculino (56%) com média de idade de 47 anos e as condições que mais indicaram o rastreio de ILTB foram o uso de imunobiológicos (42%), transplantes renal, hepático e de medula óssea (35%), infecção por HIV (10%), história de contato com indivíduo bacilífero (9%). Alguns grupos onde há recomendação de rastreio devido ao risco de desenvolvimento de TB merecem certamente maior atenção e busca sistemática, como os diabéticos e pacientes com silicose.

A avaliação dos casos em relação ao tratamento foi considerada satisfatória: 81% dos pacientes completaram o tratamento, e 88% dos casos encerrados não referiram qualquer efeito colateral à isoniazida. O abandono foi 8% e não houve casos de tuberculose ativa em nenhum dos pacientes tratados em nosso serviço.

Devemos atentar também ao grupo de usuários de imunossuppressores/ imunobiológicos pelo risco de reativação endógena de TB durante o tratamento. A triagem e o uso de isoniazida profilática reduzem esse risco, mas não o eliminam, sendo a resposta ao TT importante na avaliação. Por fim, ressaltamos que a conclusão do tratamento com isoniazida não deve encerrar a vigilância do adoecimento, principalmente nesse grupo de pacientes. Ainda, como são escassos os trabalhos na literatura quanto ao risco de desenvolvimento de TB nas classes específicas de imunossuppressores/imunobiológicos, acreditamos que deve-se manter a profilaxia em todas as classes até que mais trabalhos sejam publicados e as dúvidas elucidadas.

O protocolo proposto procura incorporar na realidade da instituição as principais recomendações nacionais, adaptando-as da melhor forma às características infra-estruturais e de funcionamento do nosso hospital.

Como perspectivas futuras esperamos que a implantação do protocolo resulte em estímulo para a investigação de ILTB e facilite esse processo, ajudando no aumento do diagnóstico e prevenindo casos de TB ativa.

8. Referências Bibliográficas

1. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Tuberculose. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. 2020;1:40. Available from: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf>
2. Organization WH. Global tuberculosis report 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
3. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2017 Jan 15;64(2):111–5. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/64/2/111/2811357>
4. Modlin RL, Bloom BR. TB or Not TB: That Is No Longer the Question. Science Translational Medicine [Internet]. 2013 Nov 27;5(213):213sr6-213sr6. Available from: <https://stm.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/scitranslmed.3007402>
5. Barry CE, Boshoff HI, Dartois V, Dick T, Ehrt S, Flynn J, et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. Nature Reviews Microbiology [Internet]. 2009 Dec 26;7(12):845–55. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrmicro2236>
6. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MPR. The Immune Response in Tuberculosis. Annual Review of Immunology [Internet]. 2013 Mar 21;31(1):475–527. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-immunol-032712-095939>
7. Mootoo A, Stylianou E, Arias MA, Reljic R. TNF- α in tuberculosis: A cytokine with a split personality. Inflammation and Allergy - Drug Targets. 2009;8(1):53–62.
8. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de para o Controle da Tuberculose [Internet]. Ministério da Saúde. 2019. 364. Available

- from: https://www.telelab.aids.gov.br/index.php/biblioteca-telelab/item/download/172_d411f15deeb01f23d9a556619ae965c9
9. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. Campion EW, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2015 May 28;372(22):2127–35. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1405427>
 10. Dobler CC. Biologic Agents and Tuberculosis. Microbiology Spectrum [Internet]. 2016 Dec 1;4(6):1–12. Available from: <http://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0026-2016>
 11. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis Risk in Patients Treated with Non-Anti-Tumor Necrosis Factor- (TNF-) Targeted Biologics and Recently Licensed TNF- Inhibitors: Data from Clinical Trials and National Registries. The Journal of Rheumatology Supplement [Internet]. 2014 May 1;91(SUPPL. 91):56–64. Available from: <http://www.jrheum.org/cgi/doi/10.3899/jrheum.140103>
 12. da Mota LMH, Cruz BA, Albuquerque CP de, Gonçalves D, Laurindo IMM, Pereira IA, et al. Orientações preliminares da Sociedade Brasileira de Reumatologia para avaliação e tratamento da tuberculose infecção latente em pacientes com artrite reumatoide na indisponibilidade do teste tuberculínico. Revista Brasileira de Reumatologia [Internet]. 2015 Jul;55(4):390–3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0482500415000327>
 13. Wang X, Wong SH, Wang X-S, Tang W, Liu C-Q, Niamul G, et al. Risk of tuberculosis in patients with immune-mediated diseases on biological therapies: a population-based study in a tuberculosis endemic region. Rheumatology [Internet]. 2019 May 1;58(5):803–10. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/58/5/803/5248210>
 14. Pai M, Denkinger CM, Kik S v., Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection. Clinical Microbiology Reviews [Internet]. 2014 Jan 1;27(1):3–20. Available from: <https://cmr.asm.org/content/27/1/3>
 15. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive Value of Interferon-γ Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Progression From Latent TB Infection to Disease State. Chest [Internet]. 2012 Jul;142(1):63–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-3157>

16. L P Ormerod , H J Milburn, S Gillespie, J Ledingham DR. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- treatment. Thorax [Internet]. 2005 Oct 1;60(10):800–5. Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thx.2005.046797>
17. MENZIES D. Canadian Tuberculosis Standards. 7 th Editi. 2014.
18. Silva DR, Rabahi MF, Sant’Anna CC, da Silva-Junior JLR, Capone D, Bombarda S, et al. Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da sociedade brasileira de pneumologia e tisiologia. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2021;47(2):1–13.
19. BRASIL M da S. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis no Brasil. Ministério da Saúde. 2018.
20. COHN DL et al. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine [Internet]. 2000 Apr;161(supplement_3):S221–47. Available from: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.161.supplement_3.ats600
21. Conde MB, Melo FAF de, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin P de TR, et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Jornal Brasileiro de Pneumologia [Internet]. 2009 Oct;35(10):1018–48. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132009001000011&lng=pt&tlng=pt
22. Unicamp H das C da. Imprensa/Guideline [Internet]. 2021. Available from: <https://hc.unicamp.br/imprensa/guideline/>
23. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. European Respiratory Journal [Internet]. 2010 Nov 1;36(5):1185–206. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00028510>
24. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care &

- Research [Internet]. 2012 May;64(5):625–39. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1002/acr.21641>
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha--California, 2002-2003. MMWR Morbidity and mortality weekly report [Internet]. 2004 Aug 6;53(30):683–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15295313>
 26. Anton C, Machado FD, Mario J, Ramirez A, Bernardi RM, Palominos PE, et al. Infecção latente por tuberculose em pacientes com doenças reumatológicas. Jornal Brasileiro de Pneumologia [Internet]. 2019;45(2):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20190023%0AARTIGO>
 27. Lopes DM de A, Pinheiro VGF, Monteiro HSA. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in patients undergoing treatment with immunobiologic agents: a four-year experience in an endemic area. Jornal Brasileiro de Pneumologia [Internet]. 2019;45(6):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20180225%0AARTIGO>
 28. Chiu Y-M, Tang C-H, Hung S-T, Yang Y-W, Fang C-H, Lin H-Y. A real-world risk analysis of biological treatment (adalimumab and etanercept) in a country with a high prevalence of tuberculosis and chronic liver disease: a nationwide population-based study. Scandinavian Journal of Rheumatology [Internet]. 2017 May 4;46(3):236–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03009742.2016.1202318>
 29. Lee EH, Kang YA, Leem AY, Park MS, Kim YS, Kim SK, et al. Active Tuberculosis Incidence and Characteristics in Patients Treated with Tumor Necrosis Factor Antagonists According to Latent Tuberculosis Infection. Scientific Reports [Internet]. 2017 Dec 25;7(1):6473. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-06899-1>
 30. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. Rheumatology [Internet]. 2014 Oct;53(10):1872–85. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/keu172>

31. Epstein DJ, Subramanian AK. Prevention and Management of Tuberculosis in Solid Organ Transplant Recipients. *Infectious Disease Clinics of North America* [Internet]. 2018 Sep;32(3):703–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552018300515>
32. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2012 Oct;40(4):990–1013. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/09031936.00000712>
33. Rogerson TE, Chen S, Kok J, Hayen A, Craig JC, Sud K, et al. Tests for Latent Tuberculosis in People With ESRD: A Systematic Review. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2013 Jan;61(1):33–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.019>
34. Horne DJ, Narita M, Spitters CL, Parimi S, Dodson S, Limaye AP. Challenging Issues in Tuberculosis in Solid Organ Transplantation. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2013 Nov 15;57(10):1473–82. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cit488>
35. Tiberi S, Carvalho ACC, Sulis G, Vaghela D, Rendon A, Mello FC de Q, et al. The cursed duet today: Tuberculosis and HIV-coinfection. *La Presse Médicale* [Internet]. 2017 Mar;46(2):e23–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.017>
36. Kaplan JE et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. *MMWR Recommendations and Report* [Internet]. 2020;v. 58, n.(RR-11, pp. 1, 2009.). Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/>
37. Bracchi M, van Halsema C, Post F, Awosusi F, Barbour A, Bradley S, et al. British HIV Association guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2019. *HIV medicine* [Internet]. 2019 May 31;20 Suppl 6(S6):s2–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hiv.12748>
38. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Ntakpé J-B, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *The Lancet Global Health* [Internet]. 2017 Nov;5(11):e1080–9.

Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X17303728>

39. Jeon CY, Murray MB. Diabetes Mellitus Increases the Risk of Active Tuberculosis: A Systematic Review of 13 Observational Studies. Williams B, editor. PLoS Medicine [Internet]. 2008 Jul 15;5(7):e152. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0050152>
40. Jackson C, Southern J, Lalvani A, Drobniewski F, Griffiths CJ, Lipman M, et al. Diabetes mellitus and latent tuberculosis infection: baseline analysis of a large UK cohort. Thorax [Internet]. 2019 Jan;74(1):91–4. Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2017-211124>
41. Martínez-Aguilar G, Serrano CJ, Castañeda-Delgado JE, Macías-Segura N, Hernández-Delgadillo N, Enciso-Moreno L, et al. Associated Risk Factors for Latent Tuberculosis Infection in Subjects with Diabetes. Archives of Medical Research [Internet]. 2015 Apr;46(3):221–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0188440915000880>
42. Restrepo BI, Schlesinger LS. Impact of diabetes on the natural history of tuberculosis. Diabetes Research and Clinical Practice [Internet]. 2014 Nov;106(2):191–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822714002794>
43. Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. The Lancet [Internet]. 2016 Mar;387(10024):1211–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615001518>
44. Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine [Internet]. 1994 Nov;150(5):1460–2. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.150.5.7952577>
45. Lanzafame M, Vento S. Mini-review: Silico-tuberculosis. Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases [Internet]. 2021 May;23:100218. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2021.100218>
46. Leung CC, Yu ITS, Chen W. Silicosis. The Lancet [Internet]. 2012 May;379(9830):2008–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612602359>
47. Churchyard GJ, Fielding KL, Lewis JJ, Coetzee L, Corbett EL, Godfrey-Faussett P, et al. A Trial of Mass Isoniazid Preventive Therapy for Tuberculosis

- Control. New England Journal of Medicine [Internet]. 2014 Jan 23;370(4):301–10. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1214289>
48. Cowie RL. Short course chemoprophylaxis with rifampicin, isoniazid and pyrazinamide for tuberculosis evaluated in gold miners with chronic silicosis: A double-blind placebo controlled trial. Tubercle and Lung Disease [Internet]. 1996 Jun;77(3):239–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0962847996900076>
 49. Egelund EF, Peloquin CA. Rifapentine for the treatment of latent tuberculosis. Expert Review of Clinical Pharmacology [Internet]. 2016 Oct 2;9(10):1253–61. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2016.1222270>
 50. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease [Internet]. 1999 Oct;3(10):847–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524579>
 51. Rifapentina + isoniazida para o tratamento da Infecção Latente pelo Mycobacterium Tuberculosis (ILTB). 2020;
 52. Borisov AS, Bamrah Morris S, Njie GJ, Winston CA, Burton D, Goldberg S, et al. Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. 2018 Jun 29;67(25):723–6. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6725a5.htm?s_cid=mm6725a5_w
 53. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. MMWR Recommendations and Reports [Internet]. 2020 Feb 14;69(1):1–11. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6901a1.htm?s_cid=rr6901a1_w

9. Anexos

9.1. Anexo 1: Ficha de coleta de dados

Identificação	Paciente
Gênero	
Especialidade médica solicitante do PPD	
Idade	
Data do diagnóstico	
Doença de base	
Contato prévio com bacilífero	
Comorbidades	
HAS	
Diabetes melito	
HIV	
Profissional de saúde	
Doença renal crônica	
Imunossupressor, se indicado	
Imunossupressor em uso	
Início do imunossupressor	
Sintomas respiratórios	
Medicamentos em uso	
Radiografia de tórax	
Alterações da radiografia de tórax	
Tomografia de tórax	
PPD	
IGRA	
Início do tratamento para ILTB	
Fim do tratamento para ILTB	
Suspensão do tratamento	
Abandono do tratamento	
Medicamento tratamento ILTB	
Tempo de tratamento ILTB	
Efeitos colaterais	
Descrição de efeitos colaterais	
Necessidade de troca de medicamento	
Se troca, qual?	
Motivo de rastreio ILTB	
Apresentou Tuberculose doença	
Retratamento	

9.2. Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: ~Proposição de um protocolo para manejo diagnóstico e tratamento de infecção latente por tuberculose em um hospital de alta complexidade~

Pesquisadoras: Raquel Baldini Campos e Mônica Corso Pereira (orientadora)

Número do CAAE: 15471919.5.0000.5404

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante da pesquisa e é elaborado em duas vias, assinadas e rubricadas pelo pesquisador e pelo participante/responsável legal, sendo que uma via deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

Os objetivos do estudo são levantar características clínicas e epidemiológicas, além de informações sobre o diagnóstico, tratamento e evolução dos casos de tuberculose latente atendidos no Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP. Com essas informações, pretendemos construir um protocolo sistematizado de atendimento, conduta, e seguimento para os pacientes nessa situação. Tuberculose latente é quando o indivíduo tem sinais que teve contato com tuberculose, mas ainda não tem indicação de fazer o tratamento completo.

Procedimentos:

Sua participação nesse estudo consistirá em autorizar que as pesquisadoras tenham acesso ao seu prontuário médico, onde estão registradas as informações do seu histórico de saúde. Os dados do seu histórico de saúde serão coletados, especialmente os dados referentes ao diagnóstico e tratamento de tuberculose latente. A outra forma de participação na pesquisa será dando autorização para que apresentemos os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e que tornemos públicos os resultados por meio de artigo em revista científica dedicada ao tema. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome e seus dados pessoais serão mantidos em sigilo absoluto, sem qualquer possibilidade que o sr(a) possa ser identificado.

Desconfortos e riscos:

Você **não** deve participar deste estudo se não tiver realizado tratamento para tuberculose latente ou se tiver menos de 18 anos.

Informamos que essa pesquisa não realizará nenhum tipo de intervenção, exame ou tratamento, nem será necessário que o sr(a) compareça ao hospital em horário fora dos seus compromissos previamente agendados. Desse modo, não está previsto nenhum tipo de risco decorrente de sua participação no estudo.

Benefícios:

Os benefícios esperados pela realização do estudo são indiretos (coletivos) e estão relacionados à possível padronização e sistematização do atendimento do paciente em avaliação para tuberculose latente, com uniformização de conduta, e resolução mais rápida de situações específicas e com dúvidas diagnósticas, de forma a abranger os principais casos atendidos em um hospital de alta complexidade.

Acompanhamento e assistência:

Você tem o direito à assistência integral e gratuita devido a danos diretos e indiretos, imediatos e tardios, pelo tempo que for necessário. Você tem o direito ao acesso aos resultados da pesquisa.

Caso decida por não participar do estudo ou que resolva a qualquer momento desistir do mesmo, o sr(a) não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação na assistência que vem recebendo na instituição (se for o caso).

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Ressarcimento e indenização:

Não haverá ressarcimento de despesas (por exemplo, passagem, alimentação e diárias) durante a realização da pesquisa. Você terá a garantia ao direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora: Raquel Baldini Campos, Fone (19) 98315-5420, e-mail: rael_baldini@hotmail.com./ Secretaria da Disciplina de Pneumologia - 2º andar do Hospital de Clínicas, Rua Vital Brasil, 251 - Cidade Universitária "Zeferino Vaz". Campinas - SP - Brasil - CEP 13083-888. Telefone: (19) 3788-7907.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética

em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:00hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:30hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do (a) participante:

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)