



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

LIANY BARROS RIBEIRO ACCIOLY

**PREVALÊNCIA, FATORES DE RISCO E ADESÃO AO TRATAMENTO DA
INFECÇÃO LATENTE DA TUBERCULOSE ENTRE OS PROFISSIONAIS DE UM
HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM PERNAMBUCO**

Recife - PE
2018

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

LIANY BARROS RIBEIRO ACCIOLY

**PREVALÊNCIA, FATORES DE RISCO E ADESAO AO TRATAMENTO DA
INFECÇÃO LATENTE DA TUBERCULOSE ENTRE OS PROFISSIONAIS DE UM
HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM PERNAMBUCO**

Tese de Doutorado apresentada à banca avaliadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de Doutora em Medicina Tropical

Orientadora:

Prof.: Dra. Vera Magalhães da Silveira

Professora Titular do Departamento de Doenças Infecciosas da UFPE

Recife - PE
2018

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

A171p Accioly, Liany Barros Ribeiro.
 Prevalência, fatores de risco e adesão ao tratamento da infecção
 latente da tuberculose entre os profissionais de um hospital de referência
 em Pernambuco / Liany Barros Ribeiro Accioly. – 2018.
 117 f.: il.; tab.; 30 cm.

 Orientadora: Vera Magalhães da Silveira.
 Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS,
 Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Recife, 2018.

 Inclui referências, apêndices e anexos.

 1. Tuberculose latente. 2. Teste tuberculínico. 3. Tuberculose. 4.
 Isoniazida. I. Silveira, Vera Magalhães da (Orientadora). II. Título.

618.9883 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2018-142)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

LIANY BARROS RIBEIRO ACCIOLY

**PREVALÊNCIA, FATORES DE RISCO E ADESÃO AO TRATAMENTO DA
INFECÇÃO LATENTE DA TUBERCULOSE ENTRE OS PROFISSIONAIS DE UM
HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM PERNAMBUCO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Medicina Tropical.

Aprovada em: 27/02/2018

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Carlos Roberto Weber Sobrinho (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Reginaldo Gonçalves de Lima Neto (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Paulo Neves Baptista Filho (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco (UPE)

Dr^ª. Liana Gonçalves de Macêdo Farsoun (Examinadora Externa)
Hospital Geral Otávio de Freitas (HGOF/SES-PE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITORA

Profª Florisbela de Arruda Câmara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Nicodemos Teles Pontes Filho

COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
TROPICAL

Maria Amélia Vieira Maciel

VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL

Valdênia Maria Oliveira de Souza

CORPO DOCENTE PERMANENTE

Ana Catarina de Souza Lopes
Ana Lucia Coutinho Domingues
Célia Maria Machado Barbosa de Castro
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Fábio André dos Santos Brayner
Heloísa Ramos Lacerda de Melo
Maria Amélia Vieira Maciel
Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho
Marli Tenório Cordeiro
Rejane Pereira Neves
Ricardo Arraes de Alencar Ximenes
Valdênia Maria Oliveira de Souza
Vera Magalhães da Silveira
Vlúdia Maria Assis Costa

CORPO DOCENTE COLABORADOR

Líbia Cristina Rocha Vilela Moura
Virgínia Maria Barros de Lorena

Dedico

Aos meus filhos, Nestor e Raphael, bênçãos de Deus na minha vida.

Aos meus pais, Gilson e Maria José, por apoiarem toda minha vida acadêmica.

AGRADECIMENTOS

A DEUS, por ofertar-me saúde todos os dias e por sustentar-me, dando-me forças, paciência e sabedoria para que eu não desanime diante dos desafios nessa jornada e na vida.

À minha família, pelo carinho e apoio durante todo meu crescimento pessoal e profissional.

Ao meu marido Japhet, pelo se amor e companheirismo.

À minha orientadora Vera Magalhães, pela confiança, ajuda inestimável, amizade e paciência que me dedicou durante todos esses sete anos de orientação.

As enfermeiras Ana Cristina e Larissa pelo apoio durante a realização deste trabalho.

Aos companheiros de mestrado e doutorado pela parceria, amizade e pelos momentos compartilhados.

Aos professores e ao Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco pelo empenho na condução do curso e por todos os ensinamentos.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

A tuberculose (TB) é a nona principal causa de morte em todo o mundo e a principal causa por um único agente infeccioso. Ao contrário da TB ativa, as ferramentas atuais são insuficientes para mensurar a prevalência global de infecção latente da tuberculose (ILTB). Estudos demonstraram que profissionais que trabalham em hospitais pertencem a grupos ocupacionais com risco elevado de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Esta pesquisa teve como principal objetivo verificar a prevalência, quais os fatores associados à ILTB, assim como a adesão e as reações adversas ao tratamento em profissionais de hospital referência para tratamento da TB em Pernambuco no período de outubro de 2015 a setembro de 2017. O estudo desenvolveu-se em duas fases. Na primeira fase foi observacional transversal, verificando a prevalência e os fatores associados à ILTB. Na segunda fase, série de casos prospectiva de caráter analítico dos profissionais que receberam tratamento para ILTB. Utilizou-se formulário próprio da pesquisa. O diagnóstico de ILTB foi realizado no ponto de corte teste tuberculínico (TT) ≥ 10 mm e ≥ 5 mm. Indicação de tratamento da ILTB ocorreu naqueles com variação do TT maior ou igual a 10 milímetros (∇ TT ≥ 10 mm). Para a análise dos dados foram utilizadas distribuições absolutas e percentuais uni e bivariadas para as variáveis categóricas e foram utilizados os testes: Qui-quadrado de Pearson, Fisher. Para as variáveis quantitativas, Mann-Whitney. Modelo de regressão logística multivariada foi ajustado para cada variável com os fatores de risco que apresentaram $p < 0,20$ no estudo bivariado. Dos 415 selecionados, permaneceram na análise 394 participantes, sendo 83,5% do sexo feminino. No TT ≥ 10 mm, a prevalência de ILTB foi de 32,0% e houve associação significativa com a faixa etária 40-59 anos, maior IMC, auxiliares de enfermagem e técnicos, setor de risco para TB, anos trabalhados no hospital e resultado anterior do TT. No ponto de corte ≥ 5 mm, a prevalência de ILTB foi de 40,6% e apresentou associação com trabalho no laboratório, enfermagem de pneumologia/ fisiologia, uso irregular de máscara N95, além dos fatores associados ao ponto de corte anterior. A prevalência de conversão recente encontrada nos profissionais de saúde avaliados neste estudo foi de 33/198 (16,7%) e houve associação significativa com maior média de idade, *diabetes mellitus* e ausência de doença pulmonar. Não foram registradas associações significativas entre a viragem tuberculínica e as variáveis relacionadas ao local de trabalho ou atividade profissional. Dos funcionários tratados com isoniazida, 16 (48,5%) completaram o tratamento, 12 (36,4%) abandonaram e 5 (15,1%) recusaram o uso da medicação. Reações adversas foram descritas em 17,9% dos participantes. Os resultados do estudo mostram que mais de um terço dos trabalhadores avaliados tinham ILTB. Os achados de elevada frequência de viragem tuberculínica aliada ao grande número de funcionários que não completaram e recusaram o esquema terapêutico, perpetua o risco de esta população desenvolver TB ativa.

Palavras-Chave: Tuberculose Latente. Teste Tuberculínico. Tuberculose. Isoniazida.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is the ninth leading cause of death worldwide and the leading cause from a single infectious agent. Unlike active TB, currently available tools are insufficient to measure the global prevalence of latent tuberculosis infection (LTBI). Studies have shown that professionals working in hospitals, belong to occupational groups with a high risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection. Main objective of this study was to determine the prevalence, factors associated with LTBI, as well as adherence and adverse reactions to treatment encountered in healthcare professionals at a referral hospital for TB treatment in the state of Pernambuco from October 2015 to September 2017. The study presented two phases. In the first phase it was cross-sectional observational, verifying the prevalence and factors associated with ILTB. In the second phase, a prospective analytical case series of professionals who received treatment for ILTB. A specifically designed questionnaire was applied. LTBI was diagnosed at the cut-off points of the tuberculin test (TT) ≥ 10 mm and ≥ 5 mm. For cases in which TST conversion (an increase of 10 mm) occurs, in relation to the previous examination, treatment of LTBI should be considered. For the data analysis, absolute and bivariate univariate and absolute distributions were used for the categorical variables and the following tests were used: Pearson's Chi-square, Fisher's, Mann-Whitney. A multivariate logistic regression model was adjusted for each variable with the possible risk factors amongst those who presented $p < 0.20$ in the bivariate study. Of the 415 selected, 394 participants remained in the analysis, of which 83.5% were female. In the TT ≥ 10 mm, the prevalence of LTBI was 32.0% demonstrating a significant association with those aged 40-59 years, a high BMI score, nursing auxiliaries and technicians, working in a TB risk sector, number of years working in the hospital and the outcome of the TT. At the cut-off point ≥ 5 mm, the prevalence of LTBI was 40.6% and was associated with laboratory work, pneumology/tisiology departments, incorrect use of the N95 mask, and factors associated with the previous cut-off point. The prevalence of recent TST conversion discovered in healthcare professionals evaluated in this study was 33/198 (16.7%), and there was a significant association with a higher mean age, diabetes mellitus and an absence of pulmonary disease. There were no significant associations between the TST conversion rates and the variables related to the workplace or professional activity. Of the employees treated with isoniazid, 16 (48.5%) completed the treatment, 12 (36.4%) defaulted and 5 (15.1%) refused to take medication. Adverse reactions were reported in 17.9% of participants. More than a third of the assessed workers presented with LTBI. The findings of high rates of TST conversion allied to the large number of employees who did not complete the therapeutic regimen increased the risk of this population to develop active TB.

Keywords: Latent Tuberculosis. Tuberculin Test. Tuberculosis. Isoniazid.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Classificação de países prioritários para o período de 2016 a 2020.....	18
Figura 2	Coeficiente de incidência de tuberculose por Unidade Federada em 2015.....	19
Figura 3	Diagrama de fluxo de estudo.....	35
Figura 4	Aplicação e leitura do teste tuberculínico.....	37

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1	Teste tuberculínico segundo as características gerais dos profissionais de hospital referencia para tratamento de tuberculose em Recife, Brasil, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017.....	50
Tabela 2	Teste tuberculínico segundo as comorbidades em profissionais de hospital referencia para tratamento de tuberculose em Recife, Brasil, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017.....	51
Tabela 3	Teste tuberculínico segundo as características relacionadas ao trabalho dos profissionais de hospital referencia para tratamento de tuberculose em Recife, Brasil, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017.....	52
Tabela 4	Teste tuberculínico segundo teste tuberculínico anterior e radiografia do tórax dos profissionais de hospital referência para tratamento de tuberculose em Recife, Brasil, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017.....	53
Tabela 5	Análise multivariada para os fatores associados à infecção latente da tuberculose em profissionais de hospital referencia para tratamento da tuberculose em Recife, Brasil, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017.....	54
Tabela 1	Distribuição das características clínicas dos profissionais com conversão do teste tuberculínico em hospital referencia para tratamento de tuberculose em Recife, Brasil, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017.....	63
Tabela 2	Distribuição das comorbidades dos profissionais com conversão do teste tuberculínico em hospital referencia para tratamento de tuberculose em Recife, Brasil, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017.....	64
Tabela 3	Distribuição das características relacionadas ao trabalho dos profissionais com conversão do teste tuberculínico em hospital referencia para tratamento de tuberculose em Recife, Brasil, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017.....	64
Tabela 4	Distribuição das características de exames complementares dos profissionais com conversão do teste tuberculínico em hospital referencia para tratamento de tuberculose em Recife, Brasil, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BCG	Bacilo Calmette-Guérin
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
H	Isoniazida
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HOF	Hospital Otávio de Freitas
IGRA	Ensaio de liberação de interferon-gama
IMC	Índice massa corpórea
mg	Miligrama
mm	Milímetro

M. tuberculosis *Mycobacterium tuberculosis*

OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/AIDS
R	Rifampicina
RPT	Rifapentina
RX	Radiografia de tórax
TB	Tuberculose
ILTB	Infecção latente da tuberculose
TRHIV	Teste rápido HIV
TT	Teste tuberculínico

SUMARIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Epidemiologia da Tuberculose	18
2.2 Etiopatogenia da Tuberculose	20
2.3 Fatores de risco associados à infecção por M. tuberculosis	21
2.4 Testes diagnósticos para a Infecção Latente da Tuberculose	22
2.5 Indicações de tratamento da Infecção Latente da Tuberculose	24
2.6 Tratamento da Infecção Latente da Tuberculose	25
2.7 Reações adversas e monitoramento do tratamento da ILTB	28
2.8 OBJETIVOS	29
2.9 Objetivo geral	30
2.10 Objetivos específicos	30
3 MATERIAIS E MÉTODOS	31
3.1 Desenho do estudo	32
3.2 Local de estudo	32
3.3 População do estudo	33
3.4 Critério de inclusão	33
3.5 Critérios de exclusão	33
3.6 Coleta de dados	34
3.6.1 Teste Tuberculínico	35
3.7 Limitações Metodológicas	37
4 VARIÁVEIS DO ESTUDO	38
4.1 Definição e categorização das variáveis	39
4.2 Definição de termos	42
5 PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS	43
5.1 Análise Estatística	44
6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	45
7 RESULTADOS	47
8 CONCLUSÕES	73
REFERÊNCIAS	75
APENDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	81

APENDICE B – FICHA DE COLETA DE DADOS	83
APENDICE C – VERSÃO EM INGLÊS DO ARTIGO 1	88
APENDICE D – VERSÃO EM INGLÊS DO ARTIGO 2	101
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ETICA E PESQUISA	114

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que mais de dois bilhões de pessoas (aproximadamente 30% da população mundial) estejam infectadas com o *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) (WHO, 2017; HORSBURGH, 2017). No Brasil, o número estimado de infectados por *M. tuberculosis* é de 50 milhões de pessoas, indicando elevada prevalência da doença e um desafio para o controle da doença no país (LACERDA et al., 2017).

A prevenção de novas infecções pelo *M. tuberculosis* e da sua progressão para a tuberculose (TB) ativa é fundamental para reduzir o ônus da doença, a mortalidade causada pela mesma e para alcançar os objetivos da Estratégia *End TB* estabelecidos para 2030 e 2035 (WHO, 2017). Assim, a identificação e o tratamento de indivíduos com infecção latente da tuberculose (ILTB) é uma das prioridades para prevenção da TB no país. Do mesmo modo como implantar esquemas com menor duração de tratamento da ILTB com o objetivo de melhorar a adesão a essa estratégia (WHO, 2017; BRASIL, 2017).

Entre os grupos de risco para essa infecção estão os profissionais de saúde, um dos mais vulneráveis, como já demonstrado em algumas publicações (LACERDA et al., 2017; ZWERLLING et al., 2012; MENZIES, JOSHI, PAI 2007). Os profissionais de saúde estão em maior risco de adquirir a infecção pelo *M. tuberculosis* que pode evoluir para ILTB ou TB ativa (NIENHAUS et al., 2014), esta última já considerada uma doença ocupacional (BRASIL, 2007). Ademais, estudos epidemiológicos demonstraram que profissionais que trabalham em hospitais, tanto na assistência a pacientes com TB e pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) ou usuários de drogas, bem como funcionários da limpeza desses hospitais, pertencem a grupos ocupacionais com risco elevado de infecção pelo *M. tuberculosis* (Al-JAHDAMI, 2013; BORGES et al., 2014).

Apesar do surgimento de novos testes diagnósticos, ainda não existe um padrão ouro para o diagnóstico da ILTB (WHO, 2017). Diagnosticar ILTB ainda é um grande desafio, devido à ausência de manifestações clínicas, à impossibilidade de isolamento do bacilo e à ausência de alterações radiológicas, não havendo método ideal para o seu diagnóstico, até o momento (GETAHUN et al., 2015).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o teste de liberação interferon-gama (IGRA) não deve substituir o teste tuberculínico (TT) em países de baixa e média renda (WHO, 2017; WHO, 2015; UDEN et al., 2017). O TT por ser de baixo custo é acessível mesmo em regiões onde os recursos financeiros são limitados (ZUMLA et al.,

2013). No Brasil o diagnóstico de ILTB é realizado principalmente pelo TT positivo, associado à exclusão de TB ativa (FERREIRA, CALDAS, 2015).

No entanto, o acompanhamento e avaliação dos serviços de prevenção da TB é um constante desafio devido à falta de sistemas padronizados para registro e relatórios de dados (WHO, 2017). A investigação da ILTB em profissionais de saúde deve ser realizada nos exames admissionais e periódicos por meio do TT. Naqueles em que ocorrer conversão (aumento de 10 milímetros) do TT em relação ao exame realizado anteriormente, deve-se considerar tratamento de ILTB, após exclusão de TB ativa (KRITSKI et al., 2011). O tratamento da ILTB, quando realizado corretamente, contribui para evitar o aparecimento da TB ativa em suas varias formas (DESSUNTI et al., 2013). O uso de isoniazida (H) reduz de 60 a 90% o risco de adoecimento, a depender da duração e adesão ao tratamento (BRASIL, 2017).

Em Recife, a TB é um grave problema de saúde pública (RIBEIRO, MAGALHÃES, MAGALHÃES, 2012) e apesar disso, até o momento a prevalência de ILTB em profissionais, especialmente em hospital referencia para tratamento de tuberculose ainda não foi avaliada.

Diante destas considerações, este estudo foi proposto com o objetivo de avaliar a prevalência e os fatores associados à ILTB em profissionais de hospital referência em tratamento para TB em Pernambuco. Adicionalmente, realizar o acompanhamento dos indivíduos que necessitarem de tratamento para ILTB, descrever os fatores associados à soroconversão do TT, bem como a adesão ao tratamento e as reações adversas encontradas nos funcionários tratados com H. Deste modo, espera-se identificar os setores dos hospitais e os grupos de risco ocupacional com maior risco e assim colaborar com medidas de controle de infecção adequadas para reduzir a transmissão da doença.

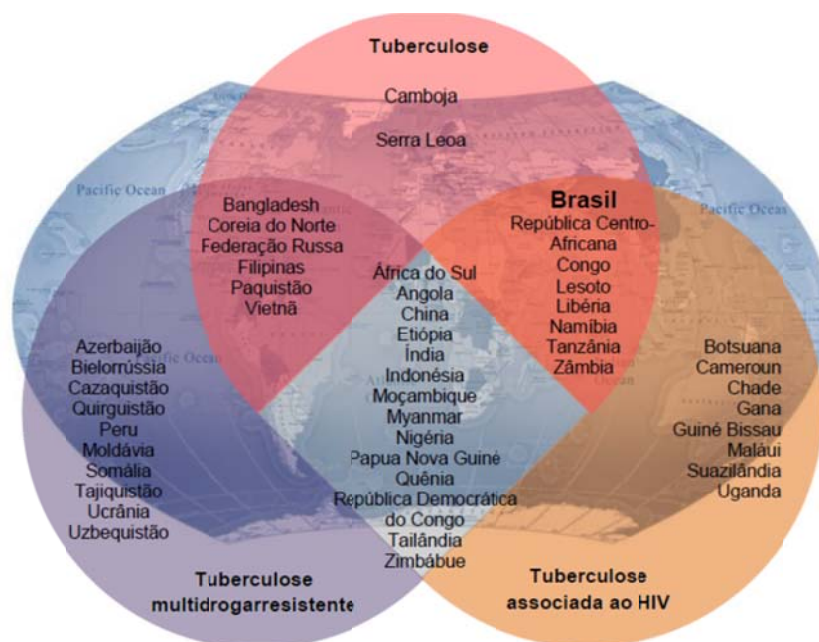
2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia da Tuberculose

A TB continua a constituir um grave problema de saúde pública, progredindo sem controle em muitas regiões do mundo, apesar de seu agente etiológico ter sido descoberto em 1882, dos grandes avanços científicos e tecnológicos que têm ocorrido e de ter tratamento gratuito (COUTINHO, 2014). E, em 1993, a TB foi considerada uma emergência global (WHO, 2012).

Segundo a OMS 10,4 milhões de pessoas adoeceram de TB em 2015. Mais de um milhão morreram devido à doença, que é reconhecida como a doença infecciosa de maior mortalidade no mundo, superando o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a malária juntos (WHO, 2017; BRASIL, 2017). Neste mesmo ano, seis países foram responsáveis por 60% dos novos casos de TB no mundo: Índia, Indonésia, China, Nigéria, Paquistão e África do Sul. O progresso global para o enfrentamento da doença depende de avanços na prevenção e cuidado ao paciente em todos os países de alta prevalência de TB, dentre eles o Brasil. No mundo, o percentual de redução no coeficiente de incidência de TB foi de 1,5% entre 2014 e 2015 (BRASIL, 2017).

Figura 1 - Classificação de países prioritários para o período de 2016 a 2020



Fonte: WHO, 2017

Ao contrario da TB ativa, as ferramentas atuais são insuficientes para mensurar a prevalência global de ILTB (GETAHUN, 2015). Estima-se que aproximadamente um terço da população mundial, o que corresponde a mais de dois bilhões de pessoas, estejam infectadas com o *M. tuberculosis* (GETAHUN et al., 2015; NIENHAUS et al., 2014), destes 50 milhões encontram-se no Brasil (RABAHI, et al., 2017). Esta população representa um reservatório, que irá continuar originando novos casos de TB ativa durante grande parte deste século. Isto representa um grande potencial para o desenvolvimento da doença (WHO, 2012; CAMINERO, FARGA, 2011).

2.2 Etiopatogenia da Tuberculose

O agente etiológico da TB é uma micobactéria do gênero *Mycobacterium*. Esse gênero é composto por 169 espécies e 13 subespécies (EUZEBY, 2014). A doença pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae* (BRASIL, 2017). Entretanto a espécie mais importante é o *M. tuberculosis*, isolada e identificada por Robert Koch em 1882 (ALMEIDA, 2009).

Morfologicamente, são bacilos retos ou ligeiramente curvos, com dimensões que variam de $0,2\mu$ a $0,6\mu$ por 1μ a 10μ , não formam cápsula, são imóveis e apresentam tempo de geração de aproximadamente dezoito horas (ALMEIDA, 2009).

É uma doença de transmissão aérea, mais comumente a partir da inalação de aerossóis provenientes das vias aéreas, expelidos pela tosse, espirro ou fala de doentes com TB pulmonar ou laríngea (BRASIL, 2017). Facilitada pela aglomeração humana, ambientes poucos arejados e maior tempo de contato com o doente bacilífero (FIUZA de MELO et al., 2006). A transmissão se inicia pelo paciente com TB ativa, com a eliminação de partículas pequenas, com tamanho de 2μ a 10μ , contendo o *M. tuberculosis*, chamadas de fômites, partículas núcleo ou gotículas de Wells, que são capazes de alcançar os alvéolos pulmonares dos comunicantes (RAVIGLIONE, BRIEN, 2008).

As pessoas com TB pulmonar não tratada são a fonte de transmissão em essencialmente todos os novos casos de infecção por TB, e até um terço de seus contatos domiciliares tornam-se infectados (GETAHUN et al., 2015; ZUMLA et al., 2013). A susceptibilidade a infecção é universal. Mas, a maioria dos infectados resiste ao adoecimento após a infecção e desenvolve imunidade parcial a doença. Os bacilos ficam encapsulados em

estado latente, que não progridem nem provocam adoecimento. É a ILTB que se expressa pelo TT positivo (BRASIL, 2017).

A ILTB é definida como a presença de uma resposta imune específica contra o *M. tuberculosis* na ausência de sinais clínicos de doença. O número de bacilos viáveis nesses casos é desconhecido (RABAHI, et al., 2017; FERREIRA, CALDAS, 2015). Em mais de 90% das pessoas infectadas com *M. tuberculosis*, o patógeno está contido como infecção latente assintomática. Estudos levantaram a possibilidade de que algumas pessoas adquirirem e eliminarem a infecção com *M. tuberculosis* (ZUMLA et al., 2013; EWER et al., 2006).

Em adultos, a maioria dos casos de TB resulta de reativação endógena de uma ILTB, caracterizando a TB pós-primária (LEITÃO, QUEIROGA, 2012). O risco de reativação da TB em um indivíduo com ILTB documentada é de 5-10% ao longo da vida, e a maioria desenvolve a doença nos cinco primeiros anos após a infecção inicial (RABAHI, et al., 2017). Além disso, 2% dos contatos apresentam o diagnóstico de TB ativa no momento da avaliação inicial (CONDE et al., 2011). E, um indivíduo não tratado com esta doença pode transmitir a 10-15 pessoas durante um ano (WHO, 2013).

A probabilidade do portador de ILTB desenvolver a TB ativa depende de múltiplos fatores, relacionados ao bacilo (virulência e patogenia) e ao ambiente (proximidade e tempo de permanência no mesmo ambiente da fonte infectante). A competência do sistema imunológico do próprio hospedeiro tem sua importância nesse processo. Há maior risco de adoecimento em indivíduos com doenças imunossupressoras (BRASIL, 2017).

Nos imunossuprimidos, particularmente nas PVHA, o risco de progressão da ILTB para a TB ativa é de 10% ao ano. Além da reativação da ILTB pré-existente, indivíduos com sorologia positiva para o HIV apresentam risco aumentado de TB ativa após infecção recente pelo bacilo, independentemente do TT (CONDE et al., 2011).

2.3 Fatores de risco associados à infecção por *M. tuberculosis*

Vários fatores aumentam a susceptibilidade de infecção e a progressão para TB ativa. As PVHA apresentam maior risco de adquirir TB e de desenvolver TB ativa a partir de reativação da ILTB do que os indivíduos não infectados pelo HIV (HORSBURGH, 2017).

O uso prolongado de corticóide ou drogas imunossupressoras (em que os bloqueadores de TNF-alfa são especialmente significativos) e em geral todas as condições que determinam uma depressão transitória ou permanente da imunidade celular aumentam o risco

de reativação da TB e requerem triagem e posterior tratamento para ILTB. (HORSBURGH, 2017; NIENHAUS et al., 2014)

Na literatura, outros fatores também já foram associados à positividade do TT, tais como: neoplasias hematológicas e de cabeça e pescoço, diabetes, doença renal crônica, silicose, ressecções gastrointestinais, doença celíaca, desnutrição, tabagismo, alcoolismo (HORSBURGH, 2017; AI et al., 2016; NIENHAUS et al., 2014; CAMINERO, FARGA, 2011; CONDE et al., 2011).

Indivíduos em contato com pacientes com TB de vias aéreas apresentam maior chance de serem infectados pelo *M. tuberculosis* (HORSBURGH, 2017; GUSTAFSON et al., 2007). Os contatos intradomiciliares predispõem o maior tempo de exposição ao caso de TB pulmonar, principalmente os que dividem o mesmo dormitório ou expostos em locais de pouca ventilação, também apresentam maior risco de ILTB (CONDE et al., 2011; AISSA et al., 2008).

Apesar de o perfil de transmissão no Brasil ser comunitário, é frequente a transmissão de TB em ambiente hospitalar. Os profissionais de saúde estão em maior risco de ILTB e TB ativa, (LACERDA et al., 2017; NIENHAUS et al., 2014). Segundo o Manual de Tuberculose do Brasil, as categorias profissionais de saúde mais vulneráveis quanto ao risco de infecção por TB em comparação com a população geral são: equipe de enfermagem, patologistas clínicos, técnicos de laboratório de bacteriologia, tísio-pneumologistas, estudantes de medicina, enfermagem e fisioterapia (KRITSKI et al., 2011; RAFIZA, RAMPAL,TAHIR, 2011).

A TB ativa é considerada uma doença ocupacional (NIENHAUS et al., 2014; BRASIL, 2007) A doença deve ser investigada na admissão profissional e nos exames médicos periódicos. É importante monitorar os profissionais de saúde para a TB tanto pelo risco nosocomial de ILTB como pela ameaça que pode representar para os pacientes sob seus cuidados se estes profissionais desenvolverem a doença (CHEE et al., 2009). Nesta população, a busca ativa no caso suspeito de TB (o sintomático respiratório), deve-se investigar a doença independentemente do tempo da tosse (BRASIL, 2017).

2.4 Testes diagnósticos para a Infecção Latente da Tuberculose

A detecção da ILTB é uma prioridade, uma vez que constitui um reservatório de infecção e um obstáculo a erradicação da doença (RODRIGUES et al., 2013). Apenas os

indivíduos que se beneficiam do tratamento devem realizar testes diagnósticos (HORSBURGH, VON-REYN, BARON, 2017; PAI, MENZIES, 2014).

O diagnóstico de ILTB é um desafio, devido à impossibilidade de isolamento do bacilo e à ausência de sintomas (GETAHUN et al., 2015). Existem dois tipos de testes imunológicos disponíveis para o diagnóstico de ILTB: TT e os ensaios de liberação de interferon-gama (IGRA)(WHO,2015).

Durante muito tempo o TT era o único método diagnóstico da ILTB (RODRIGUES et al., 2013). Este teste mede a reação de hipersensibilidade tipo tardio após a inoculação intradérmica com vários antígenos de *M. tuberculosis*, tem como vantagem a facilidade técnica do método e baixo custo (TANG, JOHNSTON,2017; ROGERIO et al., 2013). A sensibilidade pode estar reduzida em algumas situações, como gravidez, desnutrição, sarcoidose, neoplasias malignas e imunossupressão relacionada à infecção pelo HIV (CONDE et al., 2011; KRITSKI et al., 2011). Assim como, resultado falso negativo pode ocorrer em pessoas com infecção por *M. tuberculosis* precoce (menos de oito semanas) e imunocomprometidos (TANG, JOHNSTON, 2017).

Resultado falso positivo para o TT pode ocorrer em indivíduos infectados com micobacterias não tuberculosas ou naqueles sensibilizados previamente pela vacina bacilo Calmette-Guérin (BCG) (TANG, JOHNSTON, 2017). Isto ocorre mais comumente nas pessoas com vacinação recente por BCG (há dois anos ou menos) e é maioritariamente modesta dez anos após a vacinação (SHAPOVALOVA, et al., 2016; FERREIRA, CALDAS, 2015; KRITSKI et al., 2011; PAI, ZWERLING, MENZIES, 2008). Vale salientar que a proposta internacionalmente aceita, que recomenda a prática de realizar o TT de maneira seriada para a detecção de ILTB em populações de risco, não discrimina os indivíduos previamente vacinados com BCG(CAILLEAX-CEZAR, 2015)

O outro teste diagnóstico, IGRA, mede a liberação de interferon-gama de células T em amostras de sangue expostas a peptídeos específicos de *M. tuberculosis* (TANG, JOHNSTON, 2017). Na verdade este teste utiliza dois a três antígenos específicos de *M. tuberculosis* que não tem associação com a vacina BCG e a maioria das micobactérias não TB. Por isso, estes exames parecem ser mais específicos que o TT, no entanto é de alto custo e tecnicamente complexo sendo necessário equipamento e equipe de laboratório especializada (GETAHUN, 2015; WHO, 2015;PAI et al., 2014). Os dois IGRA disponíveis são o QuantiFERON-TB Gold In-tube e T-SPOT-TB (ALSDURF et al., 2016; WHO 2015; PAI et al., 2014).

O QuantiFERON-TB Gold In-tube é um ensaio de imunossorvente ligado a enzima (ELISA), teste de sangue total que utiliza péptidos de três antígenos específicos de *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10, e TB7.7) num formato em tubo (PAI, MENZIES, 2014; CAMINERO, FARGA, 2011). O resultado é indicado como a quantificação de interferon-gama em unidades internacionais (UI) por mililitro (mL). (PAI, MENZIES, 2014; HERRERA et al., 2011). Este teste não diferencia ILTB e TB ativa.

O T-SPOT.TB é uma *enzyme-linked immunospot* (ELISPOT) realizado em separado e contadas as células mononucleares do sangue periférico; ele usa os peptídeos ESAT-6 e CFP-10. O resultado é indicado como o número de interferon-gama que produzem células T (células formadoras de placas). Um indivíduo é considerado positivo para a infecção por *M. tuberculosis*, se a contagem de ponto nos tubos de antígeno de TB ultrapassar um limiar específico em relação aos de controle (PAI, MENZIES, 2014; HERRERA et al., 2011).

Apesar do surgimento de novos testes diagnósticos, ainda não existe um padrão ouro para o diagnóstico da ILTB (WHO, 2017). Segundo a OMS, o IGRA não deve substituir o TT em países de baixa e média renda (WHO, 2017; UDEN et al., 2017; WHO, 2015). O TT por ser de baixo custo, é acessível mesmo em regiões onde os recursos financeiros são limitados (ZUMLA et al., 2013). No Brasil o diagnóstico de ILTB é realizado principalmente pelo TT positivo, associado à exclusão de TB ativa (FERREIRA, CALDAS, 2015).

2.5 Indicações do Tratamento da Infecção Latente da Tuberculose

A população alvo para tratamento de ILTB é composta por indivíduos com situações clínicas associadas a alto risco de desenvolver TB ativa. Então a indicação do tratamento está relacionada com o tipo de comorbidade e o resultado dos testes diagnósticos. Antes de iniciar o tratamento, é necessário descartar TB ativa em todos os casos (BRASIL, 2017).

Segundo o guia de vigilância do Ministério de Saúde, devem ser submetidos ao tratamento da ILTB todo indivíduo com primeiro TT $\geq 5\text{mm}$ ou IGRA positivo associado a: HIV/AIDS, contatos adultos e adolescentes de TB, indivíduos com alterações radiológicas fibróticas sugestivas de sequela de TB, candidatos ao uso de inibidores de TNF-alfa, pacientes em uso de corticosteroides (prednisona $\geq 15\text{mg/dia}$ ou equivalente em tempo superior a 30 dias) e transplantados em terapia imunossupressora (BRASIL, 2017; FONSECA et al., 2013; KRITSKI et al., 2011).

Os indivíduos com o primeiro TT ≥ 10 mm ou IGRA positivo devem ser submetidos ao tratamento da ILTB nos casos de: insuficiência renal em hemodiálise, portadores de silicose, diabetes mellitus, neoplasia de cabeça e pescoço, linfomas e outras neoplasias hematológicas, outros tipos de neoplasias com quimioterapia imunossupressora, indivíduos com baixo peso (85% do peso ideal), tabagistas (1maço/dia), indivíduos com radiografia de tórax com calcificação isolada (BRASIL, 2017).

O tratamento da ILTB é indicado na conversão do TT nos seguintes casos: contato de TB bacilífera, profissional de saúde, profissional de laboratório de micobactéria, trabalhador do sistema prisional e trabalhadores de instituições de longa permanência (BRASIL, 2017; KRITSKI et al., 2011; CONDE et al., 2009).

A orientação da OMS para as pessoas infectadas pelo HIV, com resultados positivos ou desconhecido no TT e sem TB ativa que estão vivendo em recursos limitados, os países de alta carga receber terapia preventiva com H (WHO, 2011). PVHA e contatos de indivíduos com TB pulmonar ativa têm indicação de tratar a ILTB independentemente do resultado do TT, após excluir TB ativa (BRASIL, 2017).

O Ministério da Saúde divulgou uma nota técnica sobre recomendações para controle de contatos e tratamento da ILTB, na indisponibilidade transitória do derivado protéico purificado (PPD):

- Independente do TT, tratar ILTB: recém-nascido coabitante de caso índice bacilífero; PVHA com cicatriz radiológica sem tratamento prévio ILTB, ou contato de caso de TB pulmonar ou com registro documental de ter tido TT ≥ 5 mm e não submetido ao tratamento para ILTB na ocasião (MS, 2014).

- Pessoas em uso de inibidores de TNF-alfa, diabéticos, transplantados em uso de terapia imunossupressora, neoplasias hematológicas, neoplasias de cabeça e pescoço, uso de corticoide, em maiores de 65 anos, insuficiência renal em diálise e outras doenças imunossupressoras. Afastada a possibilidade de TB ativa, individualizar a indicação de tratamento de ILTB sem o TT. Levantar em consideração o risco e o benefício, risco epidemiológico e do tratamento da ILTB nessas situações (MS, 2014).

2.6 Tratamento da Infecção Latente da Tuberculose

A identificação e tratamento de indivíduos com ILTB é uma prioridade para o controle da TB. Após o tratamento, a durabilidade da proteção contra reativação é variável e depende

da prevalência regional de TB e do risco de nova exposição (HORSBURGH, VON-REYN, BARON 2017).

Recentemente foi publicada a recomendação de que os casos de tratamento da ILTB sejam notificados em instrumentos de registros padronizados como na ficha de notificação do tratamento da ILTB e no boletim de acompanhamento do tratamento da ILTB. Isto será adotado de forma voluntária pelos estados que poderão reproduzi-los e implanta-los em seus territórios, bem como desenvolver um sistema de informação para notificação e acompanhamento do tratamento. Com isso, a vigilância da ILTB será monitorada pela esfera nacional (BRASIL, 2017).

Os regimes de tratamento de ILTB incluem a H, H com rifapentina (RPT), rifampicina (R), ou H com R. Rifampicina com pirazinamida foi recomendado anteriormente como um regime de dois meses para o tratamento de ILTB, mas devido hepatotoxicidade, este esquema terapêutico não está mais indicado (HORSBURGH, VON-REYN, BARON 2017; AI 2016; WHO, 2015).

O tratamento com a H apresenta maior evidência na literatura e muito se discute sobre o tempo ideal de tratamento para obter a melhor efetividade possível (TANG, JOHNSTON, 2017; CAMINERO, FARGA, 2011.) O tratamento com a H reduz em 60-90% o risco de adoecimento, esta variação se deve à duração e à adesão ao tratamento (OMS, 2017). Estudos relatam que o tratamento durante nove meses é responsável por maior proteção do que o esquema por seis meses (HORSBURGH, VON-REYN, BARON 2017; CAMINERO, FARGA, 2011). Para a escolha da duração do tratamento, é importante considerar a viabilidade operacional e a adesão do paciente (TEMOTEO, et al., 2015; KRITSKI et al., 2011; CONDE et al., 2009). No Brasil, recentemente foi ampliada a duração do tratamento de ILTB para nove meses de H (WHO, 2017; BRASIL, 2017).

A adesão à terapia prolongada é um grande desafio para o tratamento da ILTB (HORSBURGH, VON-REYN, BARON 2017). Uma causa definida de abandono ao tratamento é o período prolongado preconizado para uso de H, além dos possíveis efeitos adversos decorrentes do seu uso (HIRSH-MOVERMAN et al., 2015; TEMOTEO et al., 2015). Em outros países, é bem documentado o uso de esquemas terapêuticos em períodos mais curtos, alguns com associação de drogas, o que tem aumentado a taxa de conclusão de tratamento (HORSBURGH, VON-REYN, BARON 2017; TANG, JOHNSTON, 2017; ERKENS et al., 2016; PARK et al., 2016; LOPES et al., 2011).

A R foi proposta como fármaco alternativo para tratamento de ILTB que pode encurtar a duração do tratamento (KIM, KIM, 2018). Estudos demonstram que quatro meses de R

apresentou menos efeitos adversos, menor custo e melhor aderência quando comparado com nove meses de H (MENZIES et al., 2008). Estima-se que a eficácia da R para a redução da incidência da TB doença é similar a da H. No entanto, um obstáculo à adoção do uso rotineiro de R para o tratamento de ILTB inclui a possibilidade de tratamento involuntário de TB ativa, resultando em doença R-resistente. Além disso, a R tem interação com o uso de alguns medicamentos como varfarina, contraceptivos orais; alguns anti-hipertensivos (HORSBURGH, VON-REYN, BARON 2017). Atualmente, no Brasil o esquema com R é a primeira escolha em indivíduos com mais de 50 anos, hepatopatas, em contatos monorresistentes a H e intolerância a H. A dose de R 10 mg/Kg de peso, ate dose máxima de 600 mg/dia durante quatro meses (BRASIL, 2017).

Ensaio clinico multicêntrico (Estados Unidos, Canadá, Brasil e Espanha) comparou o uso H por nove meses auto administrado com o tratamento supervisionado com RPT-H (uma vez por semana durante três meses, ou seja, apenas 12 doses no total). A TB ativa ocorreu em 0,19% dos indivíduos que utilizaram a terapia combinada e em 0,43% nos tratados com H. A adesão ao tratamento foi superior no grupo que utilizou RPT-H 82% versus 69% no grupo da H. Evidenciou-se uma boa alternativa para diminuir o tempo de tratamento e aumentar a aderência, facilitando a supervisão direta de todas as doses (STERLING et al., 2011). Este tratamento supervisionado é recomendado pela OMS (WHO, 2015).

O uso de H associado a R durante três meses demonstrou proteção de 60% em estudo prospectivo randomizado entre indivíduos infectados pelo HIV (HORSBURGH, VON-REYN, BARON 2017). Apesar deste esquema terapêutico não ter sido amplamente estudado em pessoas não infectadas pelo HIV, uma meta-análise de estudos pequenos nesta população sugere que é igualmente eficaz e não mais tóxico (ENA, VALLS, 2005).

Os dados são limitados sobre a eficácia do tratamento da ILTB em indivíduos infectados por TB droga resistente(HORSBURGH, VON-REYN, BARON 2017). O tratamento preventivo com H não é adequado nesta população (WHO, 2015). Nestes casos, o tratamento deve ser individualizado e baseado no perfil de susceptibilidade do caso índice (HORSBURGH, VON-REYN, BARON, 2017). Alternativamente, devido a escassez de evidências para apoiar o tratamento de ILTB nesta população, o acompanhamento clínico periódico pode ser considerado uma alternativa viável, especialmente em regiões de baixa incidência de TB (TANG, JOHNSTON, 2017) .

2.7 Reações adversas e monitoramento do tratamento da ILTB

As reações adversas são pouco frequentes e em geral não determinam suspender o tratamento de ILTB (CONDE et al., 2009). O efeito colateral mais importante da H é a hepatite. No entanto, a incidência é de cerca de 1 em cada 1000 pessoas, e alterações leves das enzimas hepáticas sem sintomas clínicos são relativamente comuns. O risco de hepatotoxicidade é aumentado com a idade, alcoolismo e doença hepática preexistente. Pacientes devem ser aconselhados a abster-se de álcool durante o uso de H (KIM, KIM, 2018; HORSBURGH, VON-REYN, BARON 2017; DREW, 2017; TIMOTEO, et al., 2015).

As reações neurológicas da H incluem neuropatia periférica, ataxia e parestesia. Tais efeitos são pouco frequentes na ausência de fatores de risco (DREW, 2017). A neuropatia periférica ocorre em até 2% dos pacientes que tomam H e está geralmente associada a: diabetes mellitus, uremia, alcoolismo, má nutrição, infecção por HIV, gravidez e nos distúrbios convulsivos. Este efeito adverso pode ser prevenido com a suplementação de piridoxina na dose de 25 a 50 mg por dia (DREW, 2017; KRITSKI et al., 2011).

O indivíduo em uso de H ainda pode desenvolver outras reações adversas como: anorexia, náuseas, vômitos, urina escura, urticária, erupção cutânea, fadiga persistente, febre ou sensibilidade abdominal (DREW, 2017).

A OMS recomenda acompanhamento médico mensal dos indivíduos em tratamento para ILTB para estimular a adesão ao tratamento e avaliar sinais de hepatite, reações adversas ou possíveis interações medicamentosas (WHO, 2015; KRITSKI et al., 2011). Além disso, durante o tratamento, os pacientes devem ser orientados a procurar a unidade de saúde caso apresentem sintomas sugestivos de TB ativa (KRITSKI et al., 2011).

Exames laboratoriais são recomendados para pacientes com doenças hepáticas, uso regular de álcool, infecção por HIV, gravidez ou no puerpério (WHO, 2015). O tratamento da ILTB deve ser interrompido nos pacientes sintomáticos com transaminases três vezes superiores ao normal ou em assintomáticos com valores cinco vezes superiores ao normal (HORSBURGH, VON-REYN, BARON 2017; WHO, 2015).

2.8 OBJETIVOS

2.9 Objetivo geral

Verificar a prevalência e os fatores associados (sócio demográficos, biológicos e atividade profissional) à ILTB, assim como a adesão e as reações adversas ao tratamento em profissionais de hospital referência para tratamento da TB em Pernambuco, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017.

2.10 Objetivos Específicos:

Em profissionais de hospital referência para tratamento da TB em Pernambuco,

- Estimar a prevalência da ILTB;
- Verificar se existe a associação entre fatores sócio demográficos, biológicos e atividade profissional nos profissionais com ILTB;
- Verificar se existem fatores associados à conversão do TT;
- Descrever a frequência de adesão, abandono e recusa ao tratamento da ILTB;
- Relatar as reações adversas encontradas nos indivíduos tratados com Isoniazida.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

O estudo foi realizado em duas fases. Na primeira fase foi observacional transversal, verificando a prevalência e os fatores associados à ILTB em profissionais de hospital referência para tratamento da TB em Pernambuco, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017. E na segunda fase, foi uma série de casos prospectiva de caráter analítico dos profissionais que receberam tratamento para ILTB. Utilizaram-se como grupo controle aqueles participantes que não fizeram viragem tuberculínica.

3.2 Local de estudo

O Hospital Otávio de Freitas (HOF), nomeado inicialmente de Sanatório de Sancho, no bairro de Tejipió, zona oeste do Recife, começou a ser construído ainda na década de 40, mas só foi fundado em 1956. É referência para tratamento de doenças respiratórias, em especial tuberculose, da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco e presta atendimento a nível ambulatorial, internamento e emergência (SES PE, 2018). E possui 1780 funcionários.

Aproximadamente dois mil pacientes são atendidos mensalmente na emergência, vários pacientes com suspeita ou diagnóstico de TB ativa. Dispõe de ambulatórios em diversas especialidades médicas (cirurgia geral, cirurgia torácica, cirurgia plástica, clínica médica, dermatologia, infectologia, ortopedia, gastroenterologia, hepatologia, pediatria, pneumologia, fisiologia, urologia) e não médicas (reabilitação pulmonar, fisioterapia urológica, fonoaudiologia, nutrição e psicologia).

O hospital possui 703 leitos distribuídos em enfermarias de pneumologia, fisiologia, clínica médica, cirurgia geral, cirurgia torácica, traumatologia, pediatria e urologia. Destes leitos, 36 são de UTI adulto e pediátrica.

A enfermaria de Fisiologia do HOF dispõe de quatro leitos para pacientes em tratamento de TB multidroga resistente e vinte e dois leitos para os de TB e é referência na rede pública para seguimento destes pacientes. Possui ambulatório de acompanhamento de pacientes multidroga resistente e tem caráter científico, educacional e assistencial.

3.3 População do estudo

A população do estudo foi constituída por amostra de conveniência que trabalhavam no hospital durante o período da coleta (outubro de 2015 a setembro de 2017).

3.4 Critério de inclusão

- Idade igual ou superior a 18 anos, independentemente do sexo.

3.5 Critérios de exclusão

- Presença ou passado de tratamento para TB ou ILTB;
- Apresentar exames de imagem (radiografia ou tomografia computadorizada de tórax) que sugerissem TB ativa ou sequela da doença;
- Realização anterior de TT com resultado maior ou igual a dez milímetros;
- Realização de vacina BCG nos últimos dois anos;
- Trabalhar no setor de pacientes com TB droga-resistente;
- Imunodeprimidos (PVHA e usuários de drogas injetáveis).

3.6 Coleta de dados

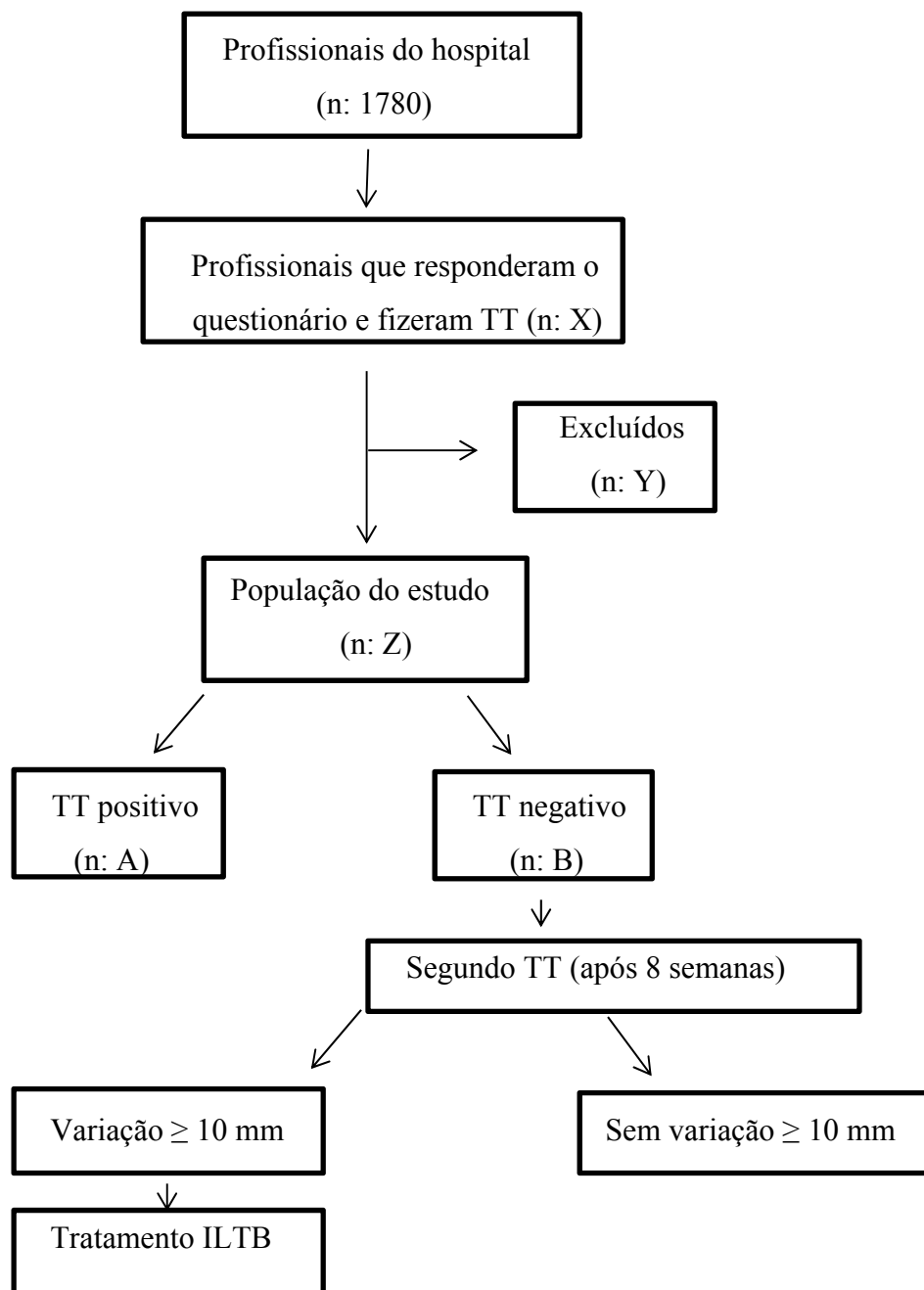
Os profissionais voluntários do HOF elegíveis ao estudo, segundo os critérios de inclusão e exclusão, foram encaminhados pela pesquisadora responsável e por profissionais treinados para a sala de atendimento médico deste hospital. Em seguida, foram convidados a participar da pesquisa. Os objetivos, riscos e benefícios do estudo foram informados, enfatizando o direito de participar ou não da pesquisa. Os que concordaram em participar do estudo, foi solicitado a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE I). Esse documento foi entregue aos participantes em duas vias, ficando uma com o pesquisador e a outra com o participante.

Na ocasião do atendimento, os seguintes dados foram coletados de cada participante do estudo, para preenchimento de ficha de coleta de dados (APÊNDICE II): nome, idade, sexo, telefones de contato, local de moradia, local de trabalho e função exercida no hospital, sinais e sintomas, comorbidades associadas, contato domiciliar ou passado de TB. Solicitou-se ainda radiografia de tórax, realização de TT e coleta de amostra de sangue para realização do teste rápido HIV (TRHIV).

Foi necessário um segundo dia de consulta com intervalo de 48 a 96 horas para leitura do TT (realizada por duas profissionais treinadas) e interpretação da radiografia de tórax. Nos participantes com teste tuberculínico negativo, realizou-se segundo TT, com intervalo mínimo de oito semanas, uma vez que, antes desse período, a pessoa pode se encontrar na janela imunológica. Segundo Ministério da Saúde, é importante que o TT não seja repetido em lugar previamente aplicado, uma vez que nesses casos as reações se apresentam maiores e com o desaparecimento mais rápido, o que torna mais difícil a sua avaliação. Então, utilizou-se a mesma técnica, no entanto em antebraço oposto, conforme preconizado (BRASIL, 2014).

Além de consulta médica mensal (seis) nos profissionais com diagnóstico de ILTB e indicação de tratamento.

Figura 3 -Diagrama de fluxo do estudo



3.6.1 Teste tuberculínico:

A solução da tuberculina foi conservada em temperatura entre 2°C e 8°C e não foi exposta a luz solar direta. A técnica de aplicação, da leitura e o material utilizado foi o

padronizado pela OMS (ARNADOTTIR et al., 1996) e foram realizados por profissionais treinados (KRITSKI et al., 2011).

O TT foi realizado de acordo com o método de Mantoux, aplicando-se por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo a dose de 0,1 mL, equivalente a 2 unidades de tuberculina PPD RT 23 SSI (Statens SerumInstitut, Copenhag, Dinamarca) e tem equivalência biológica com 5UT de PPD-S, utilizada em outros países (BRASIL, 2017; CONDE et al., 2011; KRITSKI et al., 2011). Em indivíduo previamente infectado pelo *M. tuberculosis* e que desenvolveu imunidade celular aos antígenos tuberculínicos, ocorrerá uma reação de hipersensibilidade tardia com chamada de linfócitos T CD4 e CD8, monócitos e macrófagos, com liberação de mediadores, causando edema e eritema no local da injeção (PAI et al., 2014).

A leitura do TT foi realizada 48 a 72 horas após a aplicação (HOWARD; SOLOMON, 1988) e pode ser estendido para 96 horas (BRASIL, 2014), caso o paciente não compareça à leitura na data agendada. A leitura foi realizada por dois leitores treinados para tal procedimento.

Na leitura do TT, mediu-se o maior diâmetro transverso da área de endureção local palpável com régua milimetrada transparente e o resultado, registrado em milímetros (BRASIL, 2017; KRITSKI et al., 2011; CONDE et al., 2011). A interpretação do resultado e a indicação do tratamento da ILTB dependem da probabilidade de ILTB, do risco de adoecimento por TB, do tamanho da endureção e da idade (BRASIL, 2017).

Nos participantes com teste tuberculínico negativo, realizou-se segundo TT, com intervalo mínimo de oito semanas, uma vez que, antes desse período, a pessoa pode se encontrar na janela imunológica. Segundo Ministério da Saúde é importante que o TT não seja repetido em lugar previamente aplicado, uma vez que nesses casos as reações se apresentam maiores e com o desaparecimento mais rápido, o que torna mais difícil a sua avaliação. Então, utilizou-se a mesma técnica, no entanto em antebraço oposto, conforme preconizado (BRASIL, 2014).

Figura 4 – Aplicação e leitura do teste tuberculínico



Fonte: Ministério da Saúde, 2014

3.7 Limitações Metodológicas

Nosso estudo teve algumas limitações, todos os participantes incluídos eram voluntários, mas ainda assim tínhamos dificuldade na busca para a leitura do TT, resgate da radiografia de tórax, consultas mensais nos indivíduos com indicação de tratamento com H. Para tentar minimizar as perdas, contato telefônico foi realizado para recordar horário de retorno para consulta.

O teste de triagem para o HIV não foi realizado em grande parte dos profissionais, por dificuldades operacionais (inicialmente pela liberação dos testes pelo hospital e posteriormente pela não adesão dos funcionários na coleta de amostra sanguínea), mas perguntávamos aos mesmos se tinham conhecimento da infecção pelo o vírus.

Quanto à investigação da presença de antecedentes pessoais, manifestações clínicas associadas pode haver viés de informação, diante da possibilidade de omissão de informações pelos participantes. Tentou-se minimizar tal viés através da conscientização dos participantes sobre a importância de fornecer dados verídicos para posterior análise e melhorias no ambiente de trabalho dos mesmos.

Além disso, o presente estudo envolveu uma amostra de profissionais de hospital terciário, referência para tratamento de TB, de modo que a amostra do estudo não pode ser representativa de todos os profissionais dos hospitais da Região metropolitana do Recife.

VARIÁVEIS DO ESTUDO

4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

4.1 Definição e categorização das variáveis

As variáveis dependentes foram:

- *Diagnóstico de ILTB*: Resultado do TT maior ou igual a 10 mm ou TT maior ou igual a 5 mm após descartar TB ativa (avaliação de radiografia e exame médico). Categorizado em:

- 1) Sim 2) Não

- *Indicação de tratamento de ILTB*: indivíduos com soroconversão do TT, sem sintomas de TB ativa e RX tórax sem achados compatíveis com TB ativa. Categorizado em:

- 1) Sim 2) Não

As variáveis independentes foram:

-*Sexo*: variável definida pelo sexo biológico. Categorizado em:

- 1) Masculino 2) Feminino

-Idade: intervalo de tempo em anos entre a data do nascimento e a data de inclusão no estudo.
Categorizado em faixa etária:

- 1) 20 – 39 anos 2) 40 – 59 anos
3) 60 anos ou mais

- *Índice de Massa Corporal (IMC)*: cálculo do peso em quilos dividido pela altura ao quadrado. Categorizado em:

- 1) Baixo peso: $IMC < 18,5$ 2) Normal: $IMC: 18,5$ a < 25
3) Excesso peso: $IMC \geq 25$

- *Vacinação BCG*: Presença de cicatriz da vacina BCG. Categorizado em:

- 1) Não 2) Sim

- *Assintomático*: Indivíduos sem sintomas respiratórios. Categorizado em:

- 1) Não 2) Sim

- **Febre:** Relato de temperatura maior ou igual a 37,8°C nos últimos 30 dias. Categorizado em:

- 1) Não 2) Sim

-Sudorese Noturna: Categorized em:

- 1) Não 2) Sim

- *Perda de Peso*: Categorizado em:

- 1) Não 2) Sim

- *Tosse*: relato de tosse, independente do tempo ou aspecto da tosse. Categorizado em:

- 1) Não 2) Sim

- *Aspecto da tosse*: Categorized em:

- 1) Produtiva

- *Duração da tosse*: tempo de duração da tosse. Categorizado em:

- 1) Menos de duas semanas 2) Duas semanas ou mais

-Dispnéia: relato de falta de ar. Categorizado em:

- 1) Não 2) Sim

- *Tabagismo*: relato de fumar atual ou anterior. Categorizado em:

- 1) Nunca fumou

2) Tabagismo ativo

- *Doença pulmonar*: tipo de doença pulmonar relatada. Categorizado em:

- 1) Pneumonia 2) Asma
3) Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
4) Outra

- *Uso de bebida alcoólica*: Categorizado em:

- 1) Não 2) Sim

- *HIV*: relato de ter a infecção HIV. Categorizado em:

- 1) Não 2) Sim

- *Diabetes mellitus*: Categorizado em:

- 1) Não 2) Sim

-*Neoplasia*: Categorizado em:

- 1) Não 2) Sim

- *Uso Imunossupressor*: Categorizado em:

- 1) Não 2) Sim

- *Uso corticoide*: uso prednisona (ou equivalente), em dose maior que 15 mg/dia por mais de um mês. Categorizado em:

- 1) Não 2) Sim

- *Insuficiência Renal*: relato de insuficiência renal em hemodiálise. Categorizado em:

- 1) Não 2) Sim

- *Transplantado*: Categorized em:

- 1) Não 2) Sim

-Profissão: função exercida no hospital. Categorizada em:

- 1) Médico 2) Enfermeiro

- 3) Auxiliar de enfermagem 4) Auxiliar de serviços gerais
- 5) Técnico (de laboratório, aux. farmácia, radiologia, imobilização, informática, gerais)
- 6) Administrativo (burocrata, recepcionista, secretaria, almoxarifado)
- 7) Outros (fisioterapeuta, nutricionista, copeiro, assistente social, psicologia, maqueiro, vigilante, lavanderia, costureira)

- *Local de trabalho:* Local do hospital em que exerce sua função. Categorizado em:

- 1) Pneumologia/ tisiologia 2) Emergência
- 3) UTI 4) Reabilitação Pulmonar
- 5) Laboratório 6) Endoscopia / broncoscopia
- 7) Outras enfermarias (traumato-ortopedia, cirurgia eletiva, clinica médica, urologia, pediatria, psiquiatria)
- 8) Administração (direção)
- 9) Outros (ambulatório, lavanderia, manutenção, farmácia, radiologia, bloco cirúrgico, sala de recuperação anestésica)
- 10) Todos setores (funcionários que fazem rodizio mensalmente alterando o setor de trabalho)

- *Local de risco de TB:* enfermaria de pneumologia/tisiologia, UTI, emergência. Categorizado em:

- 1) não 2) sim

- *Anos trabalhados no setor atual:* Número de anos em que trabalha no setor atual do hospital. Categorizado em:

- 1) < 1 ano 2) 1- 4 anos
- 3) 5 - 10 anos 4) >10 anos

- *Local de trabalho anterior no HOF:* Local do hospital em que exerciasua função anteriormente. Categorizado em:

- 1) Pneumologia / tisiologia 2) Emergência
- 3) UTI 4) Outros locais
- 5) Não teve local de trabalho anterior

- *Anos trabalhados no setor de risco:* Número de anos em que trabalhou no setor de risco para TB. Categorizado em:

- 1) < 1 ano 2) 1- 4 anos
- 3) 5 - 10 anos 4) >10 anos

- *Uso de máscara N95:* frequência de uso de máscara N95. Categorizada em:

- 1) Não utiliza 2) Irregular

3) Sempre

- *TT anterior*: relato de realização anterior do TT. Categorizado em:

- 1) Não 2) Sim

- Resultado TT anterior: Categorized em:

- 1) < 10mm 2) Não sabe

3) Não tem

- *RX de tórax*: resultado da radiografia de tórax. Categorizado em:

- 1) Normal

3) Patologia não TB

- *Condição do tratamento*: Categorizado em:

- 1) Completo

3) Recusa

- *Reações adversas*: reações relatadas em decorrência do tratamento com H. Categorizada em:

- 1) Não 2) Sim

4.2. Definição de termos

- *Diagnóstico de TB pulmonar*: presença de amostra positiva de baciloscopia, cultura ou de teste rápido molecular para TB.

- *Viragem tuberculínica ou soroconversão ou conversão do TT*: segundo TT com aumento de 10 mm em relação ao primeiro TT.

- *Tratamento completo ILTB*: utilização de no mínimo 180 doses de H, tomadas entre seis a nove meses.

- *Abandono de tratamento da ILTB*: paciente que fez uso de H por menos de 180 doses.

- *Contato de caso de TB*: toda pessoa que convive no mesmo ambiente com o caso índice ou com o caso fonte no momento do diagnóstico da TB.O convívio pode ser em casa, no ambiente de trabalho, em instituições de longa permanência ou na escola.

5 PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS

5.1 Análise estatística

Os dados foram expressos através de frequências absolutas e percentuais para as variáveis categorias e as estatísticas média e desvio padrão para as variáveis numéricas. Para avaliar associação entre duas variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson quando indicado, o teste Exato de Fisher ou a Razão de Verossimilhança. Para a comparação entre categorias em relação às variáveis numéricas foi utilizado o teste de Mann-Whitney. A verificação da hipótese de normalidade foi através do teste de Shapiro-Wilk.

Foi ajustado um modelo de regressão logística multivariada para cada variável com os possíveis fatores de risco entre os que apresentaram $p < 0,20$ no estudo bivariado, sendo utilizado o processo de seleção *backward*. Em cada modelo foram obtidos os valores do odds ratio (OR), significância de cada categoria em relação à categoria base sobre o ajuste do modelo.

A margem de erro utilizada nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%. Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado obtenção dos cálculos estatísticos foi IMBSPSS na versão 23.

6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, CAAE: 22440813.0.0000.5208, número do parecer: 499.557 (Anexo C).

O risco de constrangimento está presente em todos os estudos envolvendo seres humanos, mas, para minimizar essa possibilidade, foi realizado um adequado esclarecimento aos participantes em local reservado (sala de atendimento médico), onde foi informado que eles teriam o direito de recusar a participar da pesquisa ou desistir da sua participação a qualquer momento, sem que ocorresse prejuízo ao possível tratamento, relação com a pesquisadora ou outros profissionais do HOF. Foi assegurado também que os dados pessoais e os resultados dos exames serão confidenciais e utilizados apenas para fins científicos, e de forma que não permita a identificação dos participantes da pesquisa. Ainda foram esclarecidos dos objetivos e riscos do estudo, assim como do desconforto e dos benefícios que o estudo poderá trazer. Foi garantido, ainda, aos incluídos na pesquisa, que a pesquisadora responsável pelo estudo, médica pneumologista, estaria disponível a esclarecer dúvidas que possam surgir e para dar informações sobre o andamento da pesquisa.

Este estudo não apresenta conflito de interesse.

7 RESULTADOS

ARTIGO 1: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À INFECÇÃO LATENTE DA TUBERCULOSE ENTRE OS PROFISSIONAIS DE HOSPITAL REFERÊNCIA PARA TRATAMENTO DA TUBERCULOSE EM RECIFE, BRASIL

INTRODUÇÃO:

A tuberculose (TB) é a nona principal causa de morte em todo o mundo e a principal causa por um único agente infeccioso.¹ Ao contrário da TB ativa, as ferramentas atuais são insuficientes para mensurar a prevalência global de infecção latente da tuberculose (ILTB).² Estima-se que mais de dois bilhões de pessoas, aproximadamente 30% da população mundial, estejam infectadas com o *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*).¹ No Brasil, o número estimado de infectados por *M. tuberculosis* é de 50 milhões de pessoas, o que representa um grande desafio para o controle da doença no país.³

Uma das estratégias de controle da TB é a redução do reservatório de indivíduos infectados pelo *M. tuberculosis* com risco de progressão para a doença ativa.³ Uma vez que este contingente é suficiente para continuar gerando novos casos de TB por muitas décadas, mesmo que a cadeia de transmissão seja interrompida.⁴

Entre os grupos de risco para essa infecção estão os profissionais de saúde, um dos mais vulneráveis, como já demonstrado em algumas publicações.^{5,6,7} Os profissionais de saúde estão em maior risco de adquirir a infecção pelo *M. tuberculosis* que pode evoluir para ILTB ou TB ativa, esta última já considerada uma doença ocupacional.^{8,9} Ademais, estudos epidemiológicos demonstraram que profissionais que trabalham em hospitais, tanto na assistência a pacientes com TB e infectados pelo HIV ou usuários de drogas, bem como funcionários da higienização desses hospitais, pertencem a grupos ocupacionais com risco elevado de infecção pelo *M. tuberculosis*.^{10,11}

Apesar do surgimento de novos testes diagnósticos, ainda não existe um padrão ouro para o diagnóstico da ILTB.¹ Diagnosticar ILTB ainda é um grande desafio, devido à ausência de manifestações clínicas, à impossibilidade de isolamento do bacilo e à ausência de alterações radiológicas, não havendo método ideal para o diagnóstico, até o momento.² Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o ensaio de liberação do gama interferon (IGRA) não deve substituir o teste tuberculínico (TT) em países de baixa renda e alguns de renda média.^{1,12,13} O TT é de baixo custo e acessível mesmo em regiões onde os recursos

financeiros são limitados.¹⁴ No Brasil, o diagnóstico de ILTB é realizado por TT positivo associado à exclusão de TB ativa.⁴ Nesse contexto, o principal objetivo deste estudo foi determinar a prevalência e fatores associados a ILTB em profissionais de um hospital referência para tratamento de TB.

METODOLOGIA:

Trata-se de um estudo observacional transversal incluindo profissionais de hospital referência para tratamento em TB no período de outubro de 2015 a setembro de 2017.

A pesquisa teve como critério de inclusão idade igual ou maior que dezoito anos. Foram considerados critérios de exclusão: presença ou passado de tratamento para TB ou ILTB, apresentar exames de imagem (radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de tórax) que sugerissem TB ativa ou sequela da doença, realização de vacina Bacilo Calmette-Guérin (BCG) nos últimos dois anos, trabalhar no setor de pacientes com TB droga-resistente, pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) e usuários de drogas injetáveis.

Utilizou-se questionário próprio da pesquisa contendo dados sociodemográficos, clínicos, de exposição e relacionado à profissão e local de trabalho. O TT foi realizado em todos os participantes para a identificação de ILTB. Diagnóstico de ILTB foi definido como TT maior ou igual a 10 mm.¹⁵ Para efeito de comparação foi utilizado adicionalmente o ponto de corte de 5 mm.^{5,16}

Os dados foram expressos através de frequências absolutas e percentuais para as variáveis categorias e as estatísticas média e desvio padrão para as variáveis numéricas. Para avaliar associação entre duas variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson, o teste Exato de Fisher ou a Razão de Verossimilhança quando indicado. Para a comparação entre categorias em relação às variáveis numéricas foi utilizado o teste de Mann-Whitney. A verificação da hipótese de normalidade foi através do teste de Shapiro-Wilk.

Foi ajustado um modelo de regressão logística multivariada para cada variável entre os possíveis fatores de risco que apresentaram $p < 0,20$ no estudo bivariado, sendo utilizado o processo de seleção *backward*. Em cada modelo foram obtidos os valores do *odds ratio* (OR), significância de cada categoria em relação à categoria base sobre o ajuste do modelo.

A margem de erro utilizada nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%. Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado obtenção dos cálculos estatísticos foi IMBSPSS na versão 23.

RESULTADOS:

Dos 415 selecionados, 21 (5%) foram excluídos, sendo 20 por abandono e um por ter apresentado TB ativa. Permaneceram na análise 394 participantes, sendo 329 (83,5%) do sexo feminino. A média de idade foi de 41,28 anos (20-70). Dos participantes, 175 (44,4%) trabalhavam em local de maior risco para TB e 257 (60,1%) trabalhavam há menos de 5 anos no hospital.

Em relação à profissão, 178 (45,1%) eram técnicos de enfermagem, 50 (12,7%) auxiliares de serviços gerais, 35 (8,9%) enfermeiros, 35 (8,9%) administrativos, 33 (8,4%) técnicos, 31 (7,9%) médicos e 32 (8,1%) outras profissões.

A prevalência de ILTB para os pontos de corte ≥ 10 mm e ≥ 5 mm foi de 32,0% (IC95%: 27,4% - 36,6%) e de 40,6% (IC95%: 35,8% - 45,4%), respectivamente.

Nas Tabelas 1 a 4 se apresentam os resultados do TT para os pontos de corte ≥ 10 mm e ≥ 5 mm, segundo as características dos profissionais, comorbidades, características do trabalho, resultado de TT anterior e radiografia de tórax.

Ao analisar o ponto de corte TT ≥ 10 mm, houve frequência significativamente maior de TT ≥ 10 mm entre aqueles com faixa etária 40-59 anos e com maior média de índice de massa corpórea (IMC) (P-valor < 0,05). No ponto de corte ≥ 5 mm registraram-se frequência significativamente maior de TT ≥ 5 mm no sexo feminino e na faixa etária entre 40 a 59 anos (P-valor < 0,05).

Tabela 1 – Teste tuberculínico segundo as características gerais dos profissionais de hospital referência para tratamento de tuberculose em Recife, Brasil, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017

Variável	TT ≥ 10		P	TT ≥ 5		P
	TT+ n (%)	TT- n (%)		TT+ n (%)	TT- n (%)	
Sexo						
Masculino	16 (24,6)	49 (75,4)	0,164	19 (29,2)	46 (70,8)	0,041
Feminino	110 (33,4)	219 (66,6)		141 (42,9)	188 (57,1)	
Idade: Média $\pm$ DP	46,39 $\pm$ 10,25	38,87 $\pm$ 11,49	< 0,001	45,56 $\pm$ 10,66	38,35 $\pm$ 11,39	< 0,001
Faixa etária (anos)			< 0,001			< 0,001
20 a 39	32 (17,7)	149 (82,3)	< 0,001	44 (24,3)	137 (75,7)	< 0,001
40 a 59	85 (45,0)	104 (55,0)		107 (56,6)	82 (43,4)	
60 ou mais	9 (37,5)	15 (62,5)		9 (37,5)	15 (62,5)	
IMC: Média $\pm$ DP	27,38 $\pm$ 5,08	26,64 $\pm$ 4,92	< 0,001	27,30 $\pm$ 5,05	26,59 $\pm$ 4,92	0,035
Estado nutricional			0,036			0,109
Baixo peso (IMC < 18,50)	2 (20,0)	8 (80,0)	0,036	3 (30,0)	7 (70,0)	0,109
Normal (18,5 a < 24,99)	36 (24,8)	109 (75,2)		50 (34,5)	95 (65,5)	
Sobrepeso ($\geq 25,00$)	88 (36,8)	151 (63,2)		68 (47,2)	76 (52,8)	

Vacinado BCG			0,449			0,454
Sim	120 (32,4)	250 (67,6)		152 (41,1)	218 (58,9)	
Não	6 (25,0)	18 (75,0)		8 (33,3)	16 (66,7)	
Assintomático			0,382			0,271
Sim	108 (31,2)	238 (68,8)		137 (39,6)	209 (60,4)	
Não	18 (37,5)	30 (62,5)		23 (47,9)	25 (52,1)	
Febre			1,000			0,406
Sim	-	1 (100,0)		1 (100,0)	-	
Não	126 (32,1)	267 (67,9)		159 (40,5)	234 (59,5)	
Sudorese noturna			1,000			1,000
Sim	1 (33,3)	2 (66,7)		1 (33,3)	2 (66,7)	
Não	125 (32,0)	266 (68,0)		159 (40,7)	232 (59,3)	
Perda de peso			1,000			1,000
Sim	2 (28,6)	5 (71,4)		3 (42,9)	4 (57,1)	
Não	124 (32,0)	263 (68,0)		157 (40,6)	230 (59,4)	
Tosse			0,123			0,162
Sim	16 (43,2)	21 (56,8)		19 (51,4)	18 (48,6)	
Não	110 (30,8)	247 (69,2)		141 (39,5)	216 (60,5)	
Aspecto da tosse			0,274			0,337
Produtiva	5 (38,5)	8 (61,5)		6 (46,2)	7 (53,8)	
Seca	11 (45,8)	13 (54,2)		13 (54,2)	11 (45,8)	
Não tem tosse	110 (30,8)	247 (69,2)		141 (39,5)	216 (60,5)	
Duração da tosse			0,286			0,322
Menos de duas semanas	10 (45,5)	12 (54,5)		12 (54,5)	10 (45,5)	
Duas ou mais semanas	6 (40,0)	9 (60,0)		7 (46,7)	8 (53,3)	
Não tem tosse	110 (30,8)	247 (69,2)		141 (39,5)	216 (60,5)	
Dispnéia			1,000			0,652
Sim	1 (20,0)	4 (80,0)		1 (20,0)	4 (80,0)	
Não	125 (32,1)	264 (67,9)		159 (40,9)	230 (59,1)	

Na tabela 2, não houve diferenças significativas em relação às comorbidades, tanto no ponto de corte ≥ 10 mm quanto ≥ 5 mm.

Tabela 2 – Teste tuberculínico segundo as comorbidades em profissionais de hospital referencia para tratamento de tuberculose em Recife, Brasil, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017

Variável	TT ≥ 10		P	TT ≥ 5		P
	TT+ n (%)	TT- n (%)		TT+ n (%)	TT- n (%)	
Tabagismo			0,484			0,709
Nunca fumou	99 (30,9)	221 (69,1)		127 (39,7)	193 (60,3)	
Ex fumante	19 (39,6)	29 (60,4)		22 (45,8)	26 (54,2)	
Tabagismo ativo	8 (30,8)	18 (69,2)		11 (42,3)	15 (57,7)	
Pneumopatias prévias			0,325			0,829
Sim	18 (26,9)	49 (73,1)		28 (41,8)	39 (58,2)	
Não	108 (33,0)	219 (67,0)		132 (40,4)	195 (59,6)	
Doença pulmonar			0,290			0,853
Pneumonia	8 (22,2)	28 (77,8)		14 (38,9)	22 (61,1)	
Asma	7 (26,9)	19 (73,1)		11 (42,3)	15 (57,7)	
DPOC	1 (100,0)	-		1 (100,0)	-	
Outro	2 (50,0)	2 (50,0)		2 (50,0)	2 (50,0)	

Não tem/teve	108 (33,0)	219 (67,0)		132 (40,4)	195 (59,6)	
HIV			0,683			
Sim	-	-		-	-	0,705
Não	94 (31,4)	205 (68,6)		123 (41,1)	176 (58,9)	
Não sabe	32 (33,7)	63 (66,3)		37 (38,9)	58 (61,1)	
DM			0,659			0,721
Sim	7 (28,0)	18 (72,0)		11 (44,0)	14 (56,0)	
Não	119 (32,2)	250 (67,8)		149 (40,4)	220 (59,6)	
Neoplasia			0,389			0,229
Sim	3 (50,0)	3 (50,0)		4 (66,7)	2 (33,3)	
Não	123 (31,7)	265 (68,3)		156 (40,2)	232 (59,8)	

(*) Não foi determinado devido à ocorrência de uma única categoria

Na tabela 3 observa-se que o $TT \geq 10$ mm apresentou frequência significativamente maior entre os auxiliares de enfermagem e técnicos ambos com 39,4%, entre os que trabalhavam em setores de risco para TB (37,1%). O $TT \geq 10$ mm também foi significativamente mais frequente naqueles com maior tempo de trabalho e nos que já tinham trabalhado mais de 10 anos em outro setor de risco anterior.

Em relação ao ponto de corte ≥ 5 mm, este apresentou frequência significativamente maior entre 66,7% dos profissionais que trabalhavam no Laboratório, 51,6% entre os que trabalhavam na Pneumologia/Tisiologia e 51,1% dos auxiliares de enfermagem. O $TT \geq 5$ mm também foi significativamente mais frequente naqueles que trabalham em local de risco para TB, naqueles com maior tempo de trabalho, nos que já tinham trabalhado mais de 10 anos em outro setor de risco anterior e entre os que utilizavam máscara irregularmente.

Tabela 3 – Teste tuberculínico segundo as características relacionadas ao trabalho dos profissionais de hospital referencia para tratamento de tuberculose em Recife, Brasil, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017

Variável	TT ≥ 10		P	TT ≥ 5		P
	TT+ n (%)	TT- n (%)		TT+ n (%)	TT- n (%)	
Profissão			0,010			0,005
Médico	2 (6,5)	29 (93,5)		7 (22,6)	24 (77,4)	
Enfermeiro	9 (25,7)	26 (74,3)		10 (28,6)	25 (71,4)	
Auxiliar de enfermagem	70 (39,3)	108 (60,7)		91 (51,1)	87 (48,9)	
Auxiliar de serviços gerais	15 (30,0)	35 (70,0)		18 (36,0)	32 (64,0)	
Técnico	13 (39,4)	20 (60,6)		14 (42,4)	19 (57,6)	
Administrativo	8 (22,9)	27 (77,1)		9 (25,7)	26 (74,3)	
Outros	9 (28,1)	23 (71,9)		11 (34,4)	21 (65,6)	
Local de trabalho			0,075			0,042
Pneumologia/Tisiologia	23 (37,1)	39 (62,9)		32 (51,6)	30 (48,4)	
Emergência	36 (39,1)	56 (60,9)		45 (48,9)	47 (51,1)	
UTI	6 (28,6)	15 (71,4)		9 (42,9)	12 (57,1)	
Reabilitação pulmonar	- (-)	6 (100,0)		2 (33,3)	4 (66,7)	
Laboratório	4 (66,7)	2 (33,3)		4 (66,7)	2 (33,3)	
Endoscopia/Broncoscopia	2 (28,6)	5 (71,4)		2 (28,6)	5 (71,4)	
Outras enfermarias	19 (26,0)	54 (74,0)		25 (34,2)	48 (65,8)	
Administração	3 (15,0)	17 (85,0)		3 (15,0)	17 (85,0)	
Outros	27 (29,3)	65 (70,7)		31 (33,7)	61 (66,3)	

Todos os setores	6 (40,0)	9 (60,0)		7 (46,7)	8 (53,3)	
Local de trabalho atual no HOF			0,049			0,002
Risco de tuberculose*	65 (37,1)	110 (62,9)		86 (49,1)	89 (50,9)	
Outros	61 (27,9)	158 (72,1)		74 (33,8)	145 (66,2)	
Anos trabalhados no setor			< 0,001			< 0,001
< 1	17 (13,3)	111 (86,7)		28 (21,9)	100 (78,1)	
1 – 4	35 (32,1)	74 (67,9)		44 (40,4)	65 (59,6)	
5 -10	26 (40,6)	38 (59,4)		30 (46,9)	34 (53,1)	
> 10	48 (51,6)	45 (48,4)		58 (62,4)	35 (37,6)	
Local de trabalho anterior no HOF			0,570			0,227
Pneumologia/Tisiologia	13 (36,1)	23 (63,9)		17 (47,2)	19 (52,8)	
Emergência	13 (32,5)	27 (67,5)		18 (45,0)	22 (55,0)	
UTI	8 (38,1)	13 (61,9)		10 (47,6)	11 (52,4)	
Outros locais	25 (38,5)	40 (61,5)		32 (49,2)	33 (50,8)	
Não teve trabalho anterior	67 (28,9)	165 (71,1)		83 (35,8)	149 (64,2)	
Anos trabalhados no setor risco			0,015			0,002
Não teve trabalho anterior HOF	67 (28,9)	165 (71,1)		83 (35,8)	149 (64,2)	
< 1	11 (25,0)	33 (75,0)		17 (38,6)	27 (61,4)	
1 – 4	21 (32,8)	43 (67,2)		27 (42,2)	37 (57,8)	
5 -10	8 (38,1)	13 (61,9)		9 (42,9)	12 (57,1)	
> 10	19 (57,6)	14 (42,4)		24 (72,7)	9 (27,3)	
Uso de máscara N95			0,067			0,004
Não utiliza	52 (29,4)	125 (70,6)		59 (33,3)	118 (66,7)	
Irregular	54 (39,1)	84 (60,9)		71 (51,4)	67 (48,6)	
Sempre	20 (25,3)	59 (74,7)		30 (38,0)	49 (62,0)	

(*): pneumologia , tisiologia, emergência e UTI.

A Tabela 4 mostra associação significativa entre os resultados do TT anterior com o ponto de corte ≥ 10 mm ou ≥ 5 mm. Em relação a variável resultado da radiografia de tórax não houve associação significativa e a maioria dos participantes com TT ≥ 10 mm e ≥ 5 mm apresentaram exame normal.

Tabela 4 – Teste tuberculínico segundo teste tuberculínico anterior e radiografia do tórax dos profissionais de hospital referência para tratamento de tuberculose em Recife, Brasil, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017

Variável	TT ≥ 10		P	TT ≥ 5		P
	TT+ n (%)	TT- n (%)		TT+ n (%)	TT- n (%)	
TT anterior			< 0,001			< 0,001
Sim	66 (46,5)	76 (53,5)		76 (53,5)	66 (46,5)	
Não	60 (23,8)	192 (76,2)		84 (33,3)	168 (66,7)	
Resultado TT anterior			< 0,001			< 0,001
< 10 mm	9 (34,6)	17 (65,4)		12 (46,2)	14 (53,8)	
Não sabe	57 (49,1)	59 (50,9)		64 (55,2)	52 (44,8)	
Não tem TT anterior	60 (23,8)	192 (76,2)		84 (33,3)	168 (66,7)	
Resultado raio X do tórax			0,116			0,472
Normal	110 (30,6)	250 (69,4)		143 (39,7)	217 (60,3)	
Calcificação	10 (43,5)	13 (56,5)		11 (47,8)	12 (52,2)	
Patologia não tem TB	6 (54,5)	5 (45,5)		6 (54,5)	5 (45,5)	

Na análise multivariada (Tabela 5) permaneceram associados à ILTB no ponto de corte de $TT \geq 10$ mm as variáveis faixa etária e tempo de trabalho no setor atual e, pelos valores do OR das variáveis citadas se estima que a probabilidade de um profissional da população do qual se extraiu a amostra apresentar $TT \geq 10$ mm é duas vezes maior se pertencer à faixa etária 40 a 59 anos.

No modelo logístico final para $TT \geq 5$ mm permaneceram as variáveis: faixa etária, setor de trabalho com risco e tempo de trabalho no setor atual. As citadas variáveis indicam que a probabilidade de um profissional ser positivo aumenta em duas vezes se tiver de 40 a 59 anos, duas vezes se trabalhava no setor de risco e quatro vezes se tiver mais tempo de trabalho no hospital.

Tabela 5 – Análise multivariada para os fatores associados à infecção latente da tuberculose em profissionais de hospital referência para tratamento da tuberculose em Recife, Brasil, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017

Fator de risco	n (%)	TT ≥ 10		n (%)	TT ≥ 5	
		P	OR (IC 95%)		P	OR (IC 95%)
Faixa etária (anos)		0,015			0,001	
20 a 39	32 (17,7)		1,00	44 (24,3)		1,00
40 a 59	85 (45,0)	0,008	2,14 (1,22 a 3,76)	107 (56,6)	0,001	2,45 (1,44 a 4,15)
60 ou mais	9 (37,5)	0,896	1,07 (0,39 a 2,95)	9 (37,5)	0,634	0,78 (0,28 a 2,16)
Profissão		0,080			0,051	
Médico	2 (6,5)		1,00	7 (22,6)		1,00
Enfermeiro	9 (25,7)	0,185	3,15 (0,58 a 17,20)	10 (28,6)	0,636	0,74 (0,22 a 2,55)
Auxiliar de enfermagem	70 (39,3)	0,020	6,10 (1,33 a 27,99)	91 (51,1)	0,135	2,13 (0,79 a 5,74)
Auxiliar de serviços gerais	15 (30,0)	0,025	6,53 (1,26 a 33,74)	18 (36,0)	0,307	1,81 (0,58 a 5,68)
Técnico	13 (39,4)	0,015	8,25 (1,51 a 44,96)	14 (42,4)	0,181	2,31 (0,68 a 7,88)
Administrativo	8 (22,9)	0,172	3,31 (0,60 a 18,41)	9 (25,7)	0,800	0,85 (0,24 a 2,97)
Outros	9 (28,1)	0,170	3,30 (0,60 a 18,16)	11 (34,4)	0,951	0,96 (0,28 a 3,31)
Setor de trabalho de risco						
Sim	65 (37,1)	0,054	1,67 (0,99 a 2,78)	86 (49,1)	0,006	1,99 (1,21 a 3,26)
Não	61 (27,9)		1,00	74 (33,8)		1,00
Anos trabalhados no setor		< 0,001			0,001	
< 1	17 (13,3)		1,00	28 (21,9)		1,00
1 – 4	35 (32,1)	0,002	3,04 (1,56 a 6,09)	44 (40,4)	0,003	2,58 (1,39 a 4,82)
5 -10	26 (40,6)	0,001	3,78 (1,70 a 8,39)	30 (46,9)	0,005	2,87 (1,37 a 6,00)
> 10	48 (51,6)	< 0,001	4,98 (2,29 a 10,82)	58 (62,4)	< 0,001	4,30 (2,07 a 8,93)

DISCUSSÃO:

A magnitude da ILTB nos profissionais de hospitais de tratamento para TB é variável e pouco conhecida.¹⁷⁻¹⁹ Neste estudo a prevalência para os pontos de corte ≥ 10 mm e de ≥ 5 mm foi de 32% e de 40,6%, respectivamente. Esse achado chama a atenção pelo fato da

frequência ter sido inferior ao observado em Ruanda (62%), país de prevalência intermediária de TB, assim como o Brasil.²⁰ Ademais, em pesquisa envolvendo quatro hospitais de diferentes regiões brasileiras a frequência de ILTB foi de 63%, ou seja, bem mais elevada.¹⁹ Em outro artigo no Mato Grosso do Sul a frequência foi de 38,7%.²¹, semelhante à observada neste estudo. Essas divergências evidenciam a necessidade de pesquisar a prevalência de ILTB em diferentes regiões. Não encontramos outros estudos que demonstrem a prevalência de ILTB em funcionários de hospitais em Recife para efeito comparativo. Apesar de Pernambuco ser uma das áreas de maior prevalência de TB no Brasil, a ILTB dentre os funcionários de hospital de referência se assemelha a áreas de intermediária prevalência de TB.

Em relação às características sociodemográficas, observa-se nesta pesquisa um predomínio (83,5%) da população feminina o que coincide com estudos anteriores.^{20, 22, 23} Em contrapartida, artigo de revisão relata que a TB ativa atinge todos os grupos populacionais mas predomina nos indivíduos considerados economicamente ativos e do sexo masculino.²⁴ Talvez esta divergência ocorra pelo fato da nossa amostra ter sido composta por indivíduos voluntários, havendo uma predominância do sexo feminino. Estudos demonstram ainda uma maior preocupação das mulheres com a saúde.^{25,26}

Nosso estudo revelou maior proporção de ILTB entre funcionários na faixa etária de 40 a 59 anos, independentemente do ponto de corte do TT. Pesquisa realizada na Índia observou predomínio de ILTB nos maiores de 40 anos¹⁷, assim como em estudo realizado no Brasil.²³ Entretanto, também encontramos estudos com predomínio entre 20-29 anos.²⁷ No que concerne à faixa etária, não há coincidência entre os estudos. A nossa pesquisa foi realizada em um hospital com mais de 60 anos de funcionamento, por essa razão existem muitos funcionários antigos e com faixa etária maior.

Outro achado de destaque foi o TT ≥ 10 ter apresentado frequência significativamente maior naqueles com IMC > 25 , tendo em vista que a desnutrição é entendida como fator de risco importante para TB.²⁸ Na realidade, a obesidade nos países pobres pode estar relacionada mais a erro alimentar do que propriamente à melhor nutrição. Uma análise nutricional mais detalhada seria necessária para melhor esclarecer esse achado.

Diversos estudos apontam que resultado falso-positivo para o TT pode ocorrer nos indivíduos previamente vacinados com BCG.^{4,5,15} No entanto a cicatriz vacinal presente na quase totalidade dos participantes, não apresentou associação significativa com o resultado positivo do TT nos dois pontos de corte analisados, reforçando a utilidade do TT mesmo em

pacientes vacinados. O TT apresenta diversas vantagens para o diagnóstico de ILTB em países pobres sendo a principal o seu baixo custo, aumentando desse modo a sua viabilidade.

Na literatura, vários fatores já foram associados à positividade do TT, entre eles imunossupressão (HIV, uso inibidores de fator de necrose tumoral, uso de glicocorticoides), neoplasias hematológicas e de cabeça e pescoço, diabetes, doença renal crônica, silicose, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença celíaca.^{28,29} Não se observou diferenças significativas do TT em relação às comorbidades, no nosso estudo. Além disso, nenhum dos funcionários tinha antecedentes de uso de imunossupressor, corticoide, insuficiência renal ou transplantes.

Os profissionais de saúde geralmente tem maior risco de adquirir TB.²⁹ Nesta pesquisa os técnicos de enfermagem representaram 45,2% dos profissionais entrevistados com o percentual de positividade no grupo TT ≥ 10 mm e de 5mm foi de 39,4% e de 51,5%, respectivamente. A taxa de positividade encontrada nos técnicos de enfermagem foi de 37,2% em outra investigação no grupo TT ≥ 10 mm.²³ Hung e colaboradores em 2015 evidenciaram maior prevalência em enfermeiros de hospital, independente de ter exposição a TB.²² Estes resultados indicam que os profissionais envolvidos diretamente com a assistência a pacientes com TB apresentam maiores índices de positividade, sendo necessário maior investimento em biossegurança nesses setores.

Em relação ao local de trabalho, os funcionários que trabalhavam em setores de maior risco de contato com pacientes com TB (pneumologia, tisiologia, UTI e emergência) apresentaram associação significativa a ILTB nos dois pontos de corte. Esse achado era esperado e sugere que apesar de o perfil de transmissão no Brasil ser prioritariamente comunitário, também é frequente a transmissão de TB em ambiente hospitalar. Os profissionais de saúde estão em maior risco de ILTB e TB ativa.⁸ O aumento da idade e mais anos de trabalho parecem estar associados com maior prevalência de ILTB nesta população.³⁰ Observou-se neste estudo que quanto maior o tempo de trabalho no hospital, maior a prevalência de TT positivo entre os funcionários. Resultado semelhante ao encontrado em estudo realizado na Índia.¹⁷ Em contrapartida, estudo realizado no Brasil em 2011 observou profissionais com menos de quatro anos de tempo de exposição aos pacientes com suspeita de TB apresentavam taxa significativamente maior do que aqueles com mais tempo de exposição.³¹

Apesar da percepção de estar em risco, poucos trabalhadores da saúde se protegeram contra a TB, apenas 20% usavam regularmente a máscara N95, dados coincidentes com os encontrados em pesquisa realizada na África do Sul.²⁵ Talvez isso ocorra porque vários

funcionários relataram dificuldades de adaptação em usá-las e se mostraram resistentes ao seu uso.

Pacientes com TT positivo devem receber avaliação clínica e radiológica para exclusão de TB ativa.¹⁶ Neste estudo, a maioria dos profissionais incluídos era assintomática (87,8%) e apresentavam radiografia de tórax normal (91,4%).

Nosso estudo teve algumas limitações, como dificuldade na busca para a leitura do TT de alguns voluntários, resgate da radiografia. Para tentar minimizar as perdas, contato telefônico foi realizado para recordar o horário da consulta. Além disso, o presente estudo envolveu uma amostra de profissionais de hospital terciário, referência para tratamento de TB, de modo que a amostra do estudo não pode ser representativa de todos os profissionais dos hospitais da Região metropolitana do Recife.

CONCLUSÃO:

Os resultados mostram que mais de um terço dos trabalhadores tinham ILTB, provavelmente secundária à alta exposição aos pacientes com TB ativa associada à falta de medidas para controle da doença.

A prevalência de ILTB estava associada à profissão com contato direto com o paciente com TB ativa, como os auxiliares de enfermagem; local de trabalho de risco para a doença assim como ao maior tempo de trabalho na instituição. Os achados indicam que é necessária a implantação de estratégias de controle de infecção, como a melhoria das condições de biossegurança e a triagem dos funcionários para busca ativa de ILTB e TB ativa para redução de tais casos.

AGRADECIMENTOS:

Os autores agradecem as enfermeiras Ana Cristina Nóbrega e Larissa Araújo pelo auxílio durante a realização deste trabalho. Não houve conflitos de interesse ou financiamento.

REFERENCIAS:

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.

2. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. N Engl J Med. 2015; 372(22): 2127-35.
3. Rabahi MF, Silva Junior JLR, Ferreira ACG, Tannus-Silva DGS, Conde MB. Tratamento da tuberculose. J Bras Pneumol. 2017; 43(5): 472-86.
4. World and Health Organization. Global Tuberculosis Control. Surveillance, planning, financing. Geneva: World and Health Organization; 2008.
5. Lacerda TC, Souza FM, Prado TN, Locatelli RL, Fregona G, Lima RCD, et al. Infecção por tuberculose entre profissionais de saúde da atenção básica. J Bras Pneumol. 2017; 43(5): 416-23.
6. Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. Int J Tuberc Lung Dis. 2007; 11(6): 593-605.
7. Zwerlling A, Van Den Hof S, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. Thorax. 2012; 67(1): 62-70.
8. Nienhaus A, Schablon A, Preisser AM, Ringshausen FC, Diel R. Tuberculosis in healthcare workers – a narrative review from a German perspective. Journal of Occupational Medicine and Toxicology. 2014; 9: 1-9.
9. Ministério do Trabalho e da Solidariedade Social (BR). Decreto Regulamentar nº 76/2007, de 17 de julho de 2007. Diário da República, Portugal. 2007;136: 499-543.
10. Al-Jahdhami I. Latent Tuberculosis in healthcare workers: time to act. Oman Med J. 2013; 28(2): 146-8.
11. Borges TS, Sonda EC, Daronco A, Battisti F, Santos MMB, Valim ARM, et al. Prevalência de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em profissionais da rede básica de saúde. Rev Bras Promoç Saude. 2014; 27(2): 269-75.
12. Uden L, Barber E, Ford N, Cooke GS. Risk of Tuberculosis Infection and Disease for Health Care Workers: an Uptodate Meta-Analysis. Infectious Diseases Society of America. Open Forum Infect Dis. 2017; 4(3): 137-43.
13. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. The End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2015
14. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Von Reyn CF. Tuberculosis. N Engl J Med. 2013; 368(8): 745-55.
15. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
16. Menzies D, Von Reyn CF, Baron EL. Diagnosis of latent tuberculosis infection (tuberculosis screening) in HIV-uninfected adults. UpToDate (Online). 2017 out 10. (acesso

em 2017 dez 20). Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/use-of-the-tuberculin-skin-test-for-diagnosis-of-latent-tuberculosis-infection-tuberculosis-screening-in-adults>

17. Janagond AB, Ganesan V, Kumar GSV, Ramesh A, Arnand P, Mariappan M. Screening of Health-care Workers for Latent Tuberculosis Infection in a Tertiary Care Hospital. *Intern J Mycobacteriol*. 2017; 6(3): 253-7.
18. Durando P, Sotgiu G, Spigno F, Piccinini M, Mazzarello G, Viscolii C, et al. Latent tuberculosis infection and associated risk factors among undergraduate healthcare students in Italy: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 443-8.
19. Roth VR, Garret DO, Laserson KF, Starling CE, Kristki AL, Medeiros EAS, et al. A multicenter evaluation of tuberculin test positivity and conversion among health care workers in Brazilian hospitals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9(12): 1335-42.
20. Rutanga C, Lowrance DW, Oeltmann JE, Mutenbayire G, Willis M, Uwizeye CB, et al. Latent tuberculosis infection and associated factors among health care workers in Kigali, Rwanda. *PLOS ONE* (Online). 2015 april 28; 8. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0124485>
21. Oliveira SMDL, Honner MR, Paniago AMM, Aguiar ESA, Cunha RV. Prevalência da ILTB entre profissionais de um Hospital Universitário. *Rev. Latino-Am. Enferm*. 2007; 15(6). Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n6/pt_09.pdf
22. Hung WT, Lee SSJ, Sy CL, Wu KS, Chen JK, Tsai HC, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection in BCG-vaccinated healthcare workers by using an interferon-gamma release assay and the tuberculin skin test in an intermediate tuberculosis burden country. *J Microbiol, Immunol Infect*. 2015; 48: 147-152.
23. Souza FM, Prado TN, Pinheiro JS, Peres RL, Lacerda TC, Loureiro RB, et al. Comparison of Interferon-gama Release Assay to Two Cut-Off Points of Tuberculin Skin Test to Detect Latent Mycobacterium tuberculosis Infection in Primary Health Care Workers. *PLOS ONE* (Online). 2014; 9(8). Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0102773>.
24. Busatto C, Reis AJ, Valim ARM, Nunes LS, Carneiro M, Possuelo L. Tuberculose ativa versus Tuberculose Latente: uma revisão de literatura. *J Infect Control*. 2015; 4(3): 60-4.
25. Gomes R, Moreira MCN, Nascimento EF, Rebello LEFS, Couto MT, Schraiber LB. Os homens não vêm! Ausência e/ou invisibilidade masculina na atenção primária. *Cien Saude Colet*. 2011; 16(Supl. 1): 983-92.
26. Alves RF, Silva RP, Ernesto MV, Lima AGB, Souza FM. Gênero e saúde: o cuidar do homem em debate. *Psicol Teor Prat* 2011; 13(3):152-66.
27. Rie AV, McCarthy K, Scott L, Dow A, Venter WDF, Stevens WS. Prevalence, risk factors and risk perception of tuberculosis infection among medical students and healthcare workers in Johannesburg, South Africa. *SAMJ*. 2013; 103(11): 853-7.

28. Horsburgh C, Von Reyn CF, Baron EL. Epidemiology of tuberculosis. UpToDate (Online). 2017 nov 30.(acesso em 2017 dez 20). Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-tuberculosis>
29. Ai J, Ruan Q, Liu Q, Zhang W. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microb Infect.* 2016; 5(10):8.
30. Zhang X, Jia H, Liu F, Pan L, Xing A, Gu S, et al. Prevalence and risk factors for latent tuberculosis infection among health care workers in China: a cross-sectional study. *PLOS ONE* (Online). 2013; 368(8): 745-55 (acesso em 2017 dez 20). Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0066412>
31. Oliveira JS, Possuelo LG, Severo K, Carneiro M, Krummenauer E, Machado CPH, et al. Avaliação da positividade ao teste tuberculínico entre os trabalhadores da rede básica de saúde. *Rev HCPA.* 2011; 31(1): 13-17.

ARTIGO 2: INFECÇÃO LATENTE DA TUBERCULOSE EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE: O DESAFIO DO TRATAMENTO

INTRODUÇÃO:

A tuberculose (TB) é um grave problema de saúde pública mundial e milhões de pessoas adoecem e morrem devido à doença e suas complicações.¹ Em 2015, aproximadamente 10,4 milhões de pessoas no mundo adoeceram com TB.² Destes, 69 mil no Brasil, país com um dos maiores números de casos no mundo e no qual a doença é considerada como prioritária pelo Ministério da Saúde.^{1,2}

A prevenção de novas infecções pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) e da sua progressão para a TB ativa é fundamental para reduzir o ônus da doença, a morte causada pela mesma e para alcançar os objetivos da Estratégia *End TB* estabelecidos para 2030 e 2035.² Assim, a identificação e o tratamento de indivíduos com infecção latente da tuberculose (ILTB) é uma das prioridades para prevenção da TB no país,² do mesmo modo como implantar esquemas encurtados de tratamento da ILTB com o objetivo de melhorar a adesão a essa estratégia.¹

No entanto, o acompanhamento e avaliação dos serviços de prevenção da TB é um constante desafio devido à falta de sistemas padronizados para registro e relatórios de dados.² A investigação da ILTB em profissionais de saúde deve ser realizada nos exames admissionais e periódicos por meio do teste tuberculínico (TT). Naqueles em que ocorrer conversão (aumento de 10 milímetros) do TT em relação ao exame realizado anteriormente, considerar tratamento de ILTB, após exclusão de TB ativa.³ O tratamento da ILTB, quando realizado corretamente, contribui para evitar o aparecimento da TB ativa em suas várias formas.⁴ O uso de isoniazida (H) reduz de 60 a 90% o risco de adoecimento, a depender da duração e adesão ao tratamento.⁵

Diante destas considerações, este estudo foi proposto com o objetivo de verificar a frequência de indicação de tratamento para ILTB em funcionários de hospital referência para tratamento de TB. Adicionalmente, descrever os fatores associados à conversão do TT nesta população, bem como a adesão ao tratamento e as reações adversas encontradas naqueles funcionários tratados com Isoniazida.

METODOLOGIA:

Série de casos prospectiva com caráter analítico que avaliou funcionários de hospital referência de tratamento para TB no Estado de Pernambuco, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017. Utilizaram-se como grupo controle aqueles participantes que não apresentaram viragem tuberculínica.

A pesquisa teve como critérios de inclusão ser funcionário do hospital com TT anterior (realizado há menos de dois anos) com resultado ≤ 5 mm e submissão a novo TT. Foram considerados critérios de exclusão: presença ou passado de tratamento para TB ou ILTB, apresentar exames de imagem (radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de tórax) que sugerissem TB ativa ou sequela da doença, realização de vacina Bacilo Calmette-Guérin (BCG) nos últimos 2 anos, trabalhar no setor de pacientes com TB droga-resistente, imunodeprimidos (HIV, uso de drogas injetáveis).

Utilizou-se questionário próprio da pesquisa contendo dados sociodemográficos, clínicos, de exposição e relacionado à profissão e local de trabalho. O TT foi realizado em todos os participantes para a identificação da viragem tuberculínica ou conversão (aumento de 10 milímetros em relação ao primeiro TT).

Todas as informações foram armazenadas em banco de dados em EXCEL e o programa utilizado obtenção dos cálculos estatísticos foi IMB SPSS na versão 23i. Os dados foram expressos através de frequências absolutas e percentuais para as variáveis categóricas e a estatística média e desvio padrão para as variáveis numéricas. Para avaliar associação entre duas variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson, e quando indicado, Fisher ou Razão de Verossimilhança. Para a comparação entre categorias em relação às variáveis numéricas foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Foi ajustado um modelo de regressão logística multivariada para cada variável com os possíveis fatores de risco entre os que apresentaram $p < 0,20$ no estudo bivariado, sendo utilizado o processo de seleção *backward*.

RESULTADOS:

Dos 234 profissionais selecionados, 36 (15,4%) não compareceram à leitura do TT. Permaneceram na análise 198 participantes, sendo 162 (81,1%) do sexo feminino. A média de idade foi de 41,39 anos (20-70). Um dos participantes apresentou TB pleural logo após a realização do segundo TT e foi excluído da pesquisa.

Na Tabela 1 observou-se que a prevalência da conversão foi de 16,7% (IC: 11,5% - 21,9%). Aqueles com conversão apresentaram média de idade significativamente maior

comparado àqueles sem soroconversão ($P = 0,019$). Não houve diferenças em relação à faixa etária, estado nutricional, vacinação BCG e presença de sintomas.

Tabela 1 – Distribuição das características clínicas dos profissionais com conversão do teste tuberculínico em hospital referencia para tratamento de tuberculose em Recife, Brasil, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017

	▽ TT ≥ 10 n (%)	▽ TT < 10 n (%)	Valor de p
Grupo total	33 (16,7)	165 (83,3)	
Sexo			1,000
Masculino	6 (16,7)	30 (83,3)	
Feminino	27 (16,7)	135 (83,3)	
Idade: Média ± DP	42,09 ± 11,35	37,21 ± 11,13	0,019
Faixa etária (anos)			0,213
20 a 39	15 (12,9)	101 (87,1)	
40 a 59	16 (22,9)	54 (77,1)	
60 ou mais	2 (16,7)	10 (83,3)	
IMC: Média ± DP	26,69 ± 5,29	26,42 ± 4,93	0,869
Estado nutricional			0,435
Baixo peso (IMC < 18,50)	1 (14,3)	6 (85,7)	
Normal (18,5 a < 24,99)	17 (20,7)	65 (79,3)	
Excesso de peso (≥ 25,00)	15 (13,8)	94 (86,2)	
Vacinado BCG			1,000
Sim	31 (17,0)	151 (83,0)	
Não	2 (12,5)	14 (87,5)	
Assintomático respiratório			0,550
Sim	28 (16,0)	147 (84,0)	
Não	5 (21,7)	18 (78,3)	
Febre			*
Sim	-	-	
Não	33 (16,7)	165 (83,3)	
Sudorese noturna			0,306
Sim	1 (50,0)	1 (50,0)	
Não	32 (16,3)	164 (83,7)	
Perda de peso			0,130
Sim	2 (50,0)	2 (50,0)	
Não	31 (16,0)	163 (84,0)	
Tosse			0,734
Sim	3 (18,8)	13 (81,2)	
Não	30 (16,5)	152 (83,5)	
Aspecto da tosse			0,867
Produtiva	1 (16,7)	5 (83,3)	
Seca	2 (20,0)	8 (80,0)	
Não tem tosse	30 (16,5)	152 (83,5)	
Duração da tosse			0,860
< duas semanas	2 (22,2)	7 (77,8)	
≥ duas semanas	1 (14,3)	6 (85,7)	
Dispnéia			0,423
Sim	1 (33,3)	2 (66,7)	
Não	32 (16,4)	163 (83,6)	

(*) Não foi determinado devido a ocorrência de 1 única categoria

Em relação às comorbidades, a Tabela 2 mostra que a viragem tuberculínica (∇ TT $\geq$ 10 mm) foi significativamente mais frequente entre aqueles com *diabetes mellitus* e com pneumopatia ($p < 0,05$). Dentre todos os funcionários com passado de pneumonia ou asma, nenhum teve ∇ TT $\geq$ 10 mm.

Tabela 2 – Distribuição das comorbidades dos profissionais com conversão do teste tuberculínico em hospital referencia para tratamento de tuberculose em Recife, Brasil, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017

	∇ TT $\geq$ 10 n (%)	∇ TT < 10 n (%)	Valor de p
Grupo total	33 (16,7)	165 (83,3)	
Tabagismo			0,178
Nunca fumou	25 (15,6)	135 (84,4)	
Ex fumante	7 (29,2)	17 (70,8)	
Tabagismo ativo	1 (7,1)	13 (92,9)	
Pneumopatia			0,033
Sim	1 (3,3)	29 (96,7)	
Não	32 (19,0)	136 (81,0)	
Uso bebida alcoólica			0,254
Sim	14 (20,9)	53 (79,1)	
Não	19 (14,5)	112 (85,5)	
HIV			0,464
Não	23 (15,5)	125 (84,5)	
Não sabe	10 (20,0)	40 (80,0)	
DM			0,006
Sim	6 (50,0)	6 (50,0)	
Não	27 (14,5)	159 (85,5)	
Neoplasia			1,000
Sim	-	2 (100,0)	
Não	33 (16,8)	163 (83,2)	

(*) Não foi determinado devido a ocorrência de 1 única categoria

Não foram registradas associações significativas entre a conversão e as variáveis relacionadas ao trabalho, aos resultados de TT anterior ou da radiografia de tórax, contidos respectivamente na Tabela 3 e 4.

Tabela 3 – Distribuição das características relacionadas ao trabalho dos profissionais com conversão do teste tuberculínico em hospital referencia para tratamento de tuberculose em Recife, Brasil, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017

Variável	Grupo		Valor de p
	∇ TT $\geq$ 10 n (%)	∇ TT < 10 n (%)	
Grupo total	33 (16,7)	165 (83,3)	

Profissão			0,991
Médico	2 (10,5)	17 (89,5)	
Enfermeiro	3 (15,0)	17 (85,0)	
Auxiliar de enfermagem	14 (19,2)	59 (80,8)	
Auxiliar de serviços gerais	6 (19,4)	25 (80,6)	
Técnico	2 (13,3)	13 (86,7)	
Administrativo	3 (14,3)	18 (85,7)	
Outros	3 (15,8)	16 (84,2)	
Local de trabalho			0,367
Pneumologia/Tisiologia	2 (8,3)	22 (91,7)	
Emergência	9 (26,5)	25 (73,5)	
UTI	3 (25,0)	9 (75,0)	
Reabilitação pulmonar	1 (25,0)	3 (75,0)	
Laboratório	-	2 (100,0)	
Endoscopia/Broncoscopia	-	5 (100,0)	
Outras enfermarias	8 (19,0)	34 (81,0)	
Administração	2 (12,5)	14 (87,5)	
Outras	6 (11,1)	48 (88,9)	
Todos os setores	2 (40,0)	3 (60,0)	
Anos trabalhados no setor			0,234
< 1	9 (10,7)	75 (89,3)	
1 – 4	13 (22,4)	45 (77,6)	
5 -10	6 (21,4)	22 (78,6)	
> 10	5 (17,9)	23 (82,1)	
Local de trabalho anterior no HOF			0,540
Pneumologia/Tisiologia	2 (13,3)	13 (86,7)	
Emergência	4 (21,1)	15 (78,9)	
UTI	2 (22,2)	7 (77,8)	
Outros locais	7 (25,0)	21 (75,0)	
Não teve trabalho anterior	18 (14,2)	109 (85,8)	
Local de exposição			0,352
Risco (pneumologia/tisio/UTI/emergência)	14 (20,0)	56 (80,0)	
Não risco (todos os outros)	19 (14,8)	109 (85,2)	
Anos trabalhados no setor de risco			0,581
Não teve trabalho anterior HOF	18 (14,2)	109 (85,8)	
< 1	4 (18,2)	18 (81,8)	
1 – 4	7 (22,6)	24 (77,4)	
5 -10	3 (27,3)	8 (72,7)	
> 10	1 (14,3)	6 (85,7)	
Uso de mascara N95			0,433
Não utiliza	20 (20,0)	80 (80,0)	
Irregular	8 (14,0)	49 (86,0)	
Sempre	5 (12,2)	36 (87,8)	

Tabela 4 – Distribuição das características de exames complementares dos profissionais com conversão do teste tuberculínico em hospital referencia para tratamento de tuberculose em Recife, Brasil, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017

Variável	Grupo		Valor de p
	▽ TT ≥ 10 n (%)	▽ TT < 10 n (%)	
Grupo total	33 (16,7)	165 (83,3)	
TT anterior			0,669
Sim	8 (14,8)	46 (85,2)	
Não	25 (17,4)	119 (82,6)	
Resultado TT anterior			1,000
< 10 mm	2 (16,7)	10 (83,3)	
Não sabe	6 (14,3)	36 (85,7)	
Resultado raio X do tórax			0,380

Normal	33 (17,9)	151 (82,1)
Calcificação	-	10 (100,0)
Patologia não tem TB	-	4 (100,0)

De acordo com a análise multivariada, estima-se que o risco de um profissional apresentar conversão é oito vezes maior (IC95%: 2,14 a 30,74) se ele apresentar *diabetes mellitus* e nove vezes maior (IC95%: 1,13 a 78,46) se ele não apresentar doença pulmonar prévia.

Em relação ao tratamento, observa-se que: 16 (48,5%) fizeram o tratamento completo, 12 (36,4%) abandonaram e 5 (15,1%) recusaram o tratamento. Reações adversas foram relatadas em 5 (17,9%) dos funcionários que iniciaram o tratamento, sendo três aumento de transaminases, um enjôo e um cefaléia. Todos que apresentaram reações adversas abandonaram o tratamento nos primeiros três meses de uso de isoniazida.

DISCUSSÃO:

A prevalência de conversão recente encontrada nos profissionais avaliados neste estudo foi de 16,7%. Em quatro hospitais de regiões brasileiras com alta incidência de TB observou-se conversão de 10,7 por 1000 pessoas/mês.⁶ A prevalência foi de 12% entre estudantes de medicina brasileiros⁷ e de 4% em país africano.⁸ Em pesquisa de hospital na Espanha, observou-se frequência de 23,6%.⁹ Tais resultados demonstram que independentemente do local, seja país com elevado ou baixo nível sócio-econômico, a ILTB está presente, sendo constante a necessidade da investigação da ILTB nessa população de risco. Vale ressaltar que taxas menores de conversão são observadas em hospitais que aplicam medidas de controle da TB incluindo o TT.¹⁰ E em pesquisa brasileira, as taxas de conversão de TT foram duas vezes maiores em hospitais sem medidas de controle de infecção de TB em comparação com hospitais que adotavam algumas medidas de controle de infecção.⁶

A população estudada foi predominantemente do sexo feminino, assim como demonstrado em pesquisa anterior realizada com profissionais que trabalhavam em ambiente hospitalar.⁹ Entretanto, em pacientes de centro de referência de TB em Londrina, estudo evidenciou que 51,8% dos casos eram do sexo masculino,⁴ o que coincide com a maior incidência da TB ativa entre homens.² Talvez as divergências encontradas sejam devidas ao fato de que a população de profissionais avaliados neste estudo seja predominantemente de

mulheres ou que o sexo feminino demonstra maior preocupação com o estado de saúde, conforme já publicado anteriormente.¹¹

Em relação às características sociodemográficas, a maior média de idade teve associação com a conversão TT. Outro estudo encontrou a idade média de 31,6 nos participantes,⁹ sem associação significativa com a ∇ TT ≥ 10 mm, semelhante ao encontrado na China (31,4 anos).¹² Isso pode refletir a divergência das idades dos profissionais nos diferentes hospitais avaliados.

Não foi observada a associação da conversão com variáveis relacionadas ao setor de trabalho e à profissão. Estudo realizado em três estados brasileiros, exposição à TB e ser enfermeiro eram fatores de risco independentes para conversão.⁶ Casas e colaboradores em 2013 evidenciaram maior prevalência de conversão nos trabalhadores de setor de risco, independentemente da profissão.⁹ Em hospital terciário sem medidas preventivas adequadas contra TB encontramos prevalência de 4% de conversão em estudantes de medicina⁸ e todos estes tiveram contato com pacientes da pneumologia e, portanto maior risco de contato com pacientes de TB. Estes resultados podem indicar que outros fatores podem estar associados à conversão, sendo necessários outros estudos de seguimento e com maior número de participantes.

Na análise multivariada, *diabetes mellitus* esteve associado ao maior risco de conversão, o que coincide com estudos realizados na população em geral, não especificamente em profissionais de ambiente hospitalar.^{13,14} A *diabetes mellitus* já teve sua associação bem definida com o resultado do TT, e o risco de pacientes com esta comorbidade desenvolverem TB já foi descrito como sendo de dois a oito vezes superior ao do paciente sem diabetes.¹⁵⁻¹⁸ Embora o portador de diabetes tenha predisposição a vários tipos de infecção, principalmente a TB, ainda não se encontrou justificativa para o fato da TB ser tão comum em diabéticos. Com isso podemos especular aqui que esta seja também a justificativa para o maior risco de ILTB entre diabéticos.

Um achado não esperado deste estudo foi a associação da viragem tuberculínica com a ausência de doença pulmonar prévia. Estudos de outros autores em população de funcionários de hospital não encontraram tal associação, na verdade, descrevem maior predisposição para TB nestes pacientes. A doença pulmonar obstrutiva crônica já foi descrita como fator predisponente para TB ativa^{19,20} e alguns desses riscos podem ser atribuídos ao uso de corticoide sistêmico e ao tabagismo.¹⁵

A adesão à terapia prolongada é um grande desafio para o tratamento da ILTB.²¹ As taxas de conclusão do tratamento variam de 19 a 96%, de acordo com diferentes grupos

populacionais, acesso ao tratamento e custos indiretos para o indivíduo.²²Nossa pesquisa evidenciou tratamento completo em menos da metade dos funcionários, dado alarmante e coincidente com outros estudos.^{23,24}Esses indivíduos são potenciais casos para desenvolver TB ativa, principalmente se apresentarem imunossupressão. Ressalta-se que houve monitoramento clínico mensal para acompanhamento do tratamento e após 12 meses de acompanhamento, não houve casos de TB ativa. Talvez a ausência de sintomas na ILTB favoreça a não adesão ao tratamento.

Uma causa definida de abandono ao tratamento é o período prolongado preconizado para uso de H, além dos possíveis efeitos adversos decorrentes do seu uso.^{23,24} No Brasil, recentemente foi ampliada a duração do tratamento de ILTB para nove meses de H⁵. Isto pode interferir negativamente na adesão ao tratamento, já que estudos mostram que a menor quantidade de comprimidos e o menor tempo de tratamento corroboram para maiores taxas de adesão.^{22,25-28} Em outros países, é bem documentado o uso de esquemas terapêuticos em períodos mais curtos, alguns com associação de drogas, o que tem aumentado a taxa de conclusão de tratamento.^{21,25-28} O percentual elevado de abandono do esquema terapêutico entre profissionais de saúde (36,4%) encontrado nesse estudo pode demonstrar também o desconhecimento sobre a real necessidade do tratamento e suas possíveis consequências, com destaque para o desenvolvimento de bactérias multirresistentes.

Lopes e colaboradores observaram apenas 2,2% de abandono ao tratamento para ILTB em candidatos ao uso de fármacos anti-TNF-alfa.²⁹ Menores taxas de abandono são descritas nesta população, talvez devido à conscientização sobre a necessidade do tratamento da ILTB pelo risco aumentado de desenvolver TB ativa. No presente estudo, não observamos a indicação de tratamento de ILTB devido à imunossupressão.

Neste estudo, 17,9% dos participantes relataram efeitos adversos (aumento de transaminases, enjôo e cefaléia) tendo sido a causa do abandono de tratamento. Tal prevalência ocorreu mesmo após os esclarecimentos realizados em consultas médicas frequentes sobre a importância do número de doses do tratamento. A articulação de esforços da unidade de saúde é essencial para aumentar as chances de sucesso do tratamento, pois o risco de sua interrupção ocorre em situações onde há maior vulnerabilidade individual e social.

Os efeitos adversos decorrentes da hepatotoxicidade com H, principalmente no tratamento da ILTB são raros, 10-20% são elevações assintomáticas das transaminases e apenas 0,1% é hepatite clínica. O risco de hepatotoxicidade é aumentado com a idade e antecedente de alcoolismo.^{21,24} O tratamento deve ser interrompido nos pacientes sintomáticos

com valores três vezes superiores ao normal ou em assintomáticos com valores cinco vezes superiores ao normal.^{21,22} No nosso estudo três pessoas apresentaram aumento de transaminases, sendo uma com indicação de suspender o tratamento.

Nos EUA e Canada foi evidenciada a recusa no tratamento para ILTB em 15,7% dos funcionários e o sexo masculino estava associado à conclusão do tratamento, enquanto uso de drogas e a preocupação com efeitos colaterais estavam fortemente associados a não conclusão do tratamento.²³ Outro estudo descreveu que mulheres em tratamento para ILTB apresentavam mais chances de descontinuar a medicação devido aos possíveis efeitos adversos.³⁰ Observamos neste estudo que 15,2% dos participantes recusaram início da H, destes 80% eram mulheres, no entanto não relataram o motivo da recusa ao tratamento. Se em profissionais de hospitais encontramos dificuldades, estas podem ser ainda maiores na população geral. Quando se excluem os profissionais de saúde na população analisada, encontramos frequência bem maior (47,7%) de recusa em hospital coreano.²⁸ Isso pode demonstrar a dificuldade na conscientização das pessoas da necessidade de tratamento para uma infecção sem sintomas.

Esses achados chamam a atenção para a necessidade de implantação da triagem diagnóstica e de tratamento supervisionado para ILTB nos funcionários de hospitais que são referência para tratamento da TB, principalmente naqueles recém-admitidos. Considera-se importante a utilização de estratégias de treinamento, buscando sempre conhecer os fatores envolvidos na não adesão ou abandono de tratamento.

CONCLUSÃO:

O objetivo de diminuir a prevalência de TB requer a identificação e tratamento da ILTB, principalmente quando direcionados a indivíduos com alto risco de adquirir TB ativa. Os achados de elevada frequência de viragem tuberculínica aliada ao grande número de funcionários que não completaram o esquema terapêutico, perpetua o risco de esta população desenvolver TB ativa.

Encontramos a associação significativa da viragem tuberculínica nos funcionários deste hospital com maior média de idade e diabetes mellitus. Curiosamente, também houve associação com a ausência de doença pulmonar. As reações adversas relatadas foram aumento de transaminases, enjôo e cefaleia.

AGRADECIMENTOS:

Os autores desejam agradecer a todos os profissionais envolvidos no estudo. Não houve conflitos de interesse ou financiamento.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasil Livre da Tuberculose. Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
4. Dessunti EM, Meier DAP, Donath BC, Costa AANF, Guariente MHDM. Infecção Latente de Tuberculose: adesão ao tratamento e evolução dos casos. Rev enferm UERJ. 2013; 21: 711-7.
5. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. Volume 2. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
6. Roth VR, Garret DO, Laserson KF, Starling CE, Kristki AL, Medeiros EAS, et al. A multicenter evaluation of tuberculin test positivity and conversion among health care workers in Brazilian hospitals. Int J Tuberc Lung Dis. 2005; 9(12): 1335-42.
7. Silva VM, Cunha AJ, Kritski AL. Tuberculin skin test conversion among medical students at a teaching hospital in Rio de Janeiro, Brazil. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002; 23: 591-4.
8. Toujani S, Cherif J, Mjid M, Hedhli A, Quahchy Y, Beji M. Evaluation of tuberculin skin test positivity and early tuberculin conversion among medical intern trainees in Tunisia. Tanaffos. 2017; 16(2): 149-56.
9. Casas I, Esteve M, Guerola R, Garcia-Olivé I, Roldan-Merino J, Martinez-Rivera C. Incidence of tuberculosis infection among healthcare workers: Risk factors and a 20-year evolution. Respir Med. 2013; 107: 601-7.
10. Khawcharoenporn T, Apisarnthanarak A, Sungkanuparph S, Woeltje KF, Fraser VJ. Tuberculin skin test and isoniazid prophylaxis among health care workers in high tuberculosis prevalence areas. Int J Tuberc Lung Dis. 2011; 15(1): 14-23.
11. Gomes R, Moreira MCN, Nascimento EF, Rebello LEFS, Couto MT, Schraiber LB. Os homens não vêm! Ausência e/ou invisibilidade masculina na atenção primária. Cien Saude Colet. 2011; 16(Supl. 1): 983-92.

12. Zhou F, Zhang L, Gao L, Hao Y, Zhao X, Liu J, et al. Latent tuberculosis infection and occupational protection among health care workers in two types of public hospitals in China. *Plos One* (Online). 2014(acesso em 2017 dez 10); 9(8):8. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0104673>
13. Lee M, Huang Y, Kuo Y, Luo C, Shih Y, Shu C, et al. Diabetes Mellitus and Latent Tuberculosis Infection: A Systemic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017 March 15; 64(6): 719-27.
14. Hensel RL, Kempker RR, Tapia J, Oladele A, Blumberg HM, Magee MJ. Increased risk of latent tuberculous infection among persons with pre-diabetes and diabetes mellitus. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 jan; 20 (1): 71-8.
15. Horsburgh C, von Reyn CF, Baron EL. Epidemiology of tuberculosis. *UpToDate* (Online). 2017 nov 30. (acesso em 2017 dez 20). Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-tuberculosis>
16. Yoon YS, Jung JW, Jeon EJ, Seo H, Ryu YJ, Yim JJ, et al. The effect of diabetes control status on treatment response in pulmonary tuberculosis: a prospective study. *Thorax*. 2017 Mar; 72(3): 263-70.
17. Abreu RG, Sousa AIA, Oliveira MRF, Sanchez MN. Tuberculose e diabetes: relacionamento probabilístico de base de dados para o estudo da associação entre ambas doenças. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2017 abr-jun; 26(2): 359-68.
18. Seiscento M. Tuberculose em situações especiais: HIV, Diabetes Mellitus e Insuficiência Renal. *Pulmão RJ*. 2012; 21(1): 23-6.
19. Inghammar M, Ekbom A, Engström G, Ljungberg B, Romanus V, Löfdahl C, et al. COPD and the Risk of Tuberculosis - A Population-Based Cohort Study. *PLOS ONE* (Online). 2010; 5(4):10138. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0010138&type=printable>
20. Lee C, Lee M, Shu C, Lim C, Wang J, Lee L, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study. *BMC Infect Dis*. 2013, 13: 194-204.
21. Horsburgh CR, Von Reyn CF, Baron EL. Treatment of latent tuberculosis in HIV-uninfected adults. *UpToDate* (Online). 2017 nov 27. (acesso em 2017 dez 20). Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-latent-tuberculosis-infection-in-hiv-uninfected-adults>
22. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. *The End TB Strategy*. Geneva: World Health Organization; 2015.
23. Hirsh-Moverman Y, Sherstha-Kuwahara R, Bethel J, Blumberg HM, Venkatappa TT. Latent tuberculous infection in the United States and Canada: who completes treatment and why? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015; 19(1): 31-8.

24. Temoteo RCA, Luna FDT, LacerdaSNB, Andrade AN, Souza MNA, Figueiredo TNRM. Recommendations and effectiveness of chemoprophylaxis of latente infection by *Mycobacterium tuberculosis*. J Nurs UFPE on Line. 2015 (acesso em 2017 dez 20); 9 (9): 9983-93. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/10797>
25. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Quach P, et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. BMC Infect Dis. 2017; 17: 265-75.
26. Erkens CGM, Slump E, Verhagem M, Schmmel H, Vries G, Cobelens F, et al. Monitoring latent tuberculosis infection diagnosis and management in the Netherlands. Eur Respir J. 2016; 47: 1492-1501.
27. Park SH, Lee SJ, Cho YJ, Jeong YY, Kim HC, Lee JD, et al. A prospective cohort study of latent tuberculosis in adult close contacts of active pulmonary tuberculosis patients in Korea. Korean J Intern Med. 2016; 31(3): 517-24.
28. Tang P, Johnston J. Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Curr Treat Options Infect Dis. 2017; 9(4): 371-9.
29. Lopes DMA, Pinheiro VGF, Monteiro HSA, Queiroz JAN, Madeira LS, Lopes MMA. Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente em pacientes com doenças inflamatórias crônicas e uso de imunobiológicos inibidores do TNF-alfa. J Bras Pneumol. 2011; 37(3): 308-16.
30. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. Int J Tuberc Lung Dis. 2008; 12: 1235-54.

8 CONCLUSÕES

Os resultados mostram que mais de um terço dos funcionários tinham ILTB, provavelmente secundária a sua elevada exposição aos pacientes com TB ativa aliada à falta de medidas para controle da infecção.

A prevalência de ILTB estava associada à profissão com contato direto com o doente de TB, como os auxiliares de enfermagem, local de trabalho de risco para a doença, assim como ao maior tempo de trabalho na instituição. Os achados indicam que é necessária a implantação de estratégias de controle de infecção, como a melhoria das condições de biossegurança e a triagem dos funcionários para busca ativa de ILTB e TB ativa para redução de tais casos.

Os achados de elevada frequência de viragem tuberculínica aliada ao grande número de funcionários que não completaram o esquema terapêutico, perpetua o risco de esta população desenvolver TB ativa.

Encontramos a associação significativa da viragem tuberculínica nos funcionários deste hospital com maior média de idade e diabetes mellitus. Curiosamente, também houve associação com a ausência de doença pulmonar. As reações adversas relatadas foram aumento de transaminases, enjôo e cefaleia.

O objetivo de diminuir a prevalência de TB requer a identificação e tratamento da ILTB, principalmente quando direcionados a indivíduos com alto risco de adquirir TB ativa, como os profissionais de hospital referência para tratamento de TB.

REFERÊNCIAS

- AI, J. et al. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. **Emerg Microb Infect**, v.5, n.10, 2016.
- Al-JAHDHAMI, I. Latent Tuberculosis in healthcare workers: time to act. **Oman Med J**, v.28, n.2, p.146-8, 2013.
- AISSA, K. et al. Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects. **Am J Respir Crit Care Med**, v.177, p.1041-1047, 2008.
- ALMEIDA, E. A. **Sensibilidade de bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis* as drogas antituberculose avaliadas por duas metodologias em centro terciário ambulatorial**. São Paulo: Tese apresentada ao Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, 2009.
- ALSDURF, H. et al. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis**, n.16, v.11, p.1269-1278, 2016.
- ANDREWS, J. R. et al. Risk of progression to active tuberculosis following reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*. **Clin Infect Dis**, v. 54, p. 784-91, 2012.
- ARNADOTTIR, T. et al. Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high prevalence countries. **Tubercle Lung Disease**, Edinburgh, v.77, p.1-20, 1996.
- ASPLER, A. et al. Impact of treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomised trial of 4 months rifampin or 9 months isoniazid for latent TB. **Thorax**, v.65, n.582, 2010.
- BRASIL.Ministério do Trabalho e da Solidariedade Social (BR). **Decreto Regulamentar nº 76/2007**, de 17 de julho de 2007. Diário da República, Brasília, v.136, p. 499-543, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de Vigilância de Doenças transmissíveis; Coordenação Geral do Programa de Controle da Tuberculose, **NOTA TÉCNICA** n04/2014/CGPNCT/DEVIT/SVS/MS 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica/Ministério da Saúde**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 56 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico Tuberculose**. Brasília: Ministério da Saúde, v.48, n.8, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. Volume 2. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 222 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasil Livre da Tuberculose. **Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública**. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.

BORGES, T. S. et al. Prevalência de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em profissionais da rede básica de saúde. **Rev Bras Promoç Saude**, v.25, n.2, p. 269-75, 2014.

CAMINERO, J. A.; FARGA, V. Historia natural de La tuberculosis em el ser humano. Etiopatogenia In: **Tuberculosis**. 3ª Edição, Santiago: Mediterraneo, 2011. p 27-55.

CAMINERO, J. A.; FARGA, V. Infección tuberculosa. Reacción de tuberculina e IGRAs In: **Tuberculosis**. 3ª Edição, Santiago: Mediterraneo, 2011. p 301-311.

CAMINERO, J.A.; FARGA, V. Quimioprofilaxis In: **Tuberculosis**. 3ª Edição, Santiago: Mediterraneo, 2011. p 85-138.

CAILLEAX-CEZAR, M. Diagnóstico e tratamento da Tuberculose Latente **Pulmão**, RJ, v.21, n.1, p. 41-45, 2012.

CHEE, C. B. et al. Use of a T cell interferon-gamma release assay to evaluate tuberculosis risks in newly qualified physicians in Singapore healthcare institutions. **Infect Control Hosp Epidemiol**, LUGAR, v.30, p.870-875, 2009.

CONDE, M. B. et al. Tuberculose Infecção Latente: Diagnóstico. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. **Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar**, p.1-14, 2011.

CONDE, M. B. et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J BrasPneumol**. Brasília, v.35, n.10, p.1018-1048, 2009.

COUTINHO, Hugo Eduardo Sá Pereira. **Aplicabilidade dos testes IGRA no diagnóstico da Tuberculose Latente**. 2014. 51 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Universidade da Beira Interior – Faculdade de Ciências da Saúde, Portugal.

DESSUNTI, E. M. et al. Infecção Latente de Tuberculose: Adesão ao Tratamento e Evolução dos Casos. **Rev Enfermagem**. Rio de Janeiro, v.21, p. 711-717, 2013.

DREW, R. H. Isoniazid: An overview. **Uptodate** (Online), 2017. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/isoniazid-an-overview?search=Isoniazid&source=search_result&selectedTitle=1~128&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: 20 dez. 2017.

ERKENS, C. G. M. et al. Monitoring latent tuberculosis infection diagnosis and management in the Netherlands. **Eur Respir J**, v.47, p. 1492-1501, 2016.

EUZÉBY, J.P. **List of bacterial names with standing in nomenclature: a folder available on the Internet** (Online). França: 2014. Disponível em: < <http://www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.html>>. Acesso em: 07 fev. 2015.

EWER, K. et al. Dynamic antigen-specific T-cell responses after point-source exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. **Am J Respir Crit Care Med**, v.174, p.831-9, 2006.

FERREIRA, T. F., CALDAS A. J. M. Tratar Tuberculose Latente com 5 ou 10 milímetros de prova tuberculínica? **Rev Pesq Saúde**. v.16, n.1, p.20-23, 2015.

FIUZA DE MELO, F. A. et al. Tuberculose. In: LOPES A. C. **Tratado de Clínica Médica**. São Paulo: Editora Roca, v2, p.2623-2642, 2006.

FONSECA, J. C., et al. Prevalência de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* e risco de infecção em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise em um centro de referência no Brasil. **J Bras Pneumol**, Brasília, v.39, n.2, p.214-220, 2013.

GETAHUN, H. et al. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. **N Engl J Med**. v.372, n.22, p. 2127-35, 2015.

GUSTAFSON, P. et al. Risk factors for positive tuberculin skin test in Guinea-Bissau. **Epidemiology**, v.18, p. 340-347, 2007.

HERRERA, V. et al. Clinical Application and Limitations of Interferon-gama Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. **Clinical Practice**, v. 52, p. 1031-1037, 2011.

HIRSH-MOVERMAN, Y. et al. Latent tuberculosis infection in the United States and Canada: who completes treatment and why? **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 19, n.1, p. 31-8, 2015.

HORSBURGH, C. R. J. Epidemiology of tuberculosis. **UpToDate** (Online), 2017 Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-tuberculosis>>. Acesso em: 20 dez. 2017.

HORSBURGH, C. R. J.; VON-REYN, C. F.; BARON, E.L. Treatment of latent tuberculosis in HIV-uninfected adults. **UpToDate**(Online), 2017. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-latent-tuberculosis-infection-in-hiv-uninfected-adults>>. Acesso em: 20 dez. 2017.

KIM, H. W.; KIM, J. S. Treatment of Latent Tuberculosis and Its Clinical Efficacy. **Tuberc Respir Dis**. v.81, n.1, p. 6-12, 2018.

KRITSKI, A. L. et al. - Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Série A Normas e Manuais Técnicos. Brasília: 2011.

LACERDA, T.C. et al. Infecção por tuberculose entre profissionais de saúde da atenção básica. **J Bras Pneumol**, Brasília, v.43, n.5, p.416-23, 2017.

LEITÃO, C. C. S; QUEIROGA, F. L. Tuberculose. In: FILGUEIRA, N. A et al. **Medicina Interna do ambulatório**. 1ª Edição. Rio de Janeiro: MedBook, p. 731-758, 2012.

LOPES, D. M. A. et al. Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente em pacientes com doenças inflamatórias crônicas e uso de imunobiológicos inibidores do TNF-alfa. **J Bras Pneumol**. v. 37, n.3, p. 308-16, 2011.

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

MENZIES, D., et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. **Ann Intern Med**, v.149, n. 689, 2008.

NIENHAUS, A. et al. Tuberculosis in healthcare workers - a narrative review from a German perspective. **J Occup Med Toxicol**, v. 9, p. 1-9, 2014.

NIENHAUS, A. et al. Tuberculosis screening at the Sainte-Anne Hospital in Paris – results of first and second IGRA. **Journal of Occupational Medicine and Toxicology**, v.9, p.24-28, 2014.

World Health Organization. **Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings**. Geneva, 2011. Disponível em: <<http://www.who.int/HIV/pub/tb/9789241500708/en/>>. Acesso em: 17 Out. 2015.

World Health Organization. **Global tuberculosis report 2012** (Online). Geneva, 2012. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>. Acesso em: 20 nov. 2013.

World Health Organization. **Guidelines on the management of latent tuberculosis infection, 2015** (Online). Geneva, 2015. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/ltbi_document_page/en/>. Acesso em: 8 nov 2016.

World Health Organization. **Global Tuberculosis Report 2017**. Geneva, 2017. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf>. Acesso em: 8 nov 2017.

PAI, M.; ZWERLING, A.; MENZIES, D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. **Ann Intern Med**, 149:177, 2008.

PAI, M.; MENZIES, D. Interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection. **Uptodate (online)**, 2017. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/use-of-interferon-gamma-release-assays-for-diagnosis-of-latent-tuberculosis-infection-tuberculosis-screening-in-adults>>. Acesso em: 20 dez.2017.

PAI, M., et al. Clinical Microbiology Reviews: Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis infection. **Clin Microbiol Rev**. 2014 Jan; 27(1): 3–20. , 2014.

PAI M. et al. **Diagnosis of latent tuberculosis infection**. In: Canadian tuberculosis standards 7th ed. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2014.

PARK, S. H. et al. A prospective cohort study of latent tuberculosis in adult close contacts of active pulmonary tuberculosis patients in Korea. **Korean J Intern Med**, v.31, n.3, p. 517-24, 2016.

RABAHI, M. F.; et al. Tratamento da Tuberculose. **J Bras Pneumol**. V.43, n.5, p.472-486, 2017

RAFIZA, S.; RAMPAL, K. G.; TAHIR, A. Prevalence and risk factors of latent tuberculosis infection among health care workers in Malaysia. **BMC Infect Dis**, v. 11, p. 9, 2011.

RAVIGLIONE, M. C.; BRIEN, R.J. **Tuberculose**. In: Harrison: Medicina Interna. 17ed. United States of America: Ed. Mc Graw Hill, 2008, v.1.

RODRIGUES, J. et al. Aplicação dos testes IGRA na detecção de tuberculose latente: o geral e o particular. **Boletim Epidemiológico**, 2013. Disponível em: <www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/.../testeIGRA18NOVDDI.pdf>. Acessível em: 8 nov. 2016.

ROGERIO, P. W. et al. Prevalência de tuberculose latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* entre estudantes da área de saúde de uma universidade pública em Vitória, ES, Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v.18, n.5, p. 1331-1339, 2013.

ROTH, V. R. et al. A multicenter evaluation of tuberculin skin test positivity and conversion among health care workers in Brazilians hospitals. **Int J Tuberc Lung Dis**, v.9, p. 1335-1345, 2005.

RIBEIRO, L. B.;MAGALHÃES, V.; MAGALHÃES, M. Resistência primária e adquirida à Pirazinamida em pacientes com tuberculose pulmonar atendidos em um hospital de referência no Recife. **J Bras Pneumol**, Brasília, v.38, n.6, p. 740-747, 2012.

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE. **Hospital Otávio de Freitas**, Pernambuco. Disponível em: <<http://portal.saude.pe.gov.br/unidades-de-saude-e-servicos/secretaria-executiva-de-atencao-saude/hospital-otavio-de-freitas>>. Acesso em: 10 jan. 2018.

SHAPOVALOVA O et al. Tuberculose latente em profissionais de saúde: concordância entre dois testes. **Rev Port Saúde Pública**. V.34, n.1 p.3-10, 2016.

TANG, P.; JOHNSTON, J. Treatment of latent tuberculosis infection. **Curr Treat Options Infect Dis**, v.9, n.4, p.371-379, 2017.

TEMOTEO, R. C. A. et al. Recommendations and effectiveness of chemoprophylaxis of latente infection by *Mycobacterium tuberculosis*. **J Nurs UFPE on Line**, 2015. Disponível em: <<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/10797>>. Acesso em: 20 dez. 2017.

UDEN, L. et al. Risk of Tuberculosis Infection and Disease for Health Care Workers: an Uptodate Meta-Analysis. **Infect Dis Soc of America**. Open Forum Infect Dis. v.4, n.3, p. 137-43, 2017.

ZWERLLING, A. et al. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. **Thorax**. v.67, n.1, p. 62-70, 2012.

ZUMLA, A. et al. Tuberculosis. **N Engl J Med**, v.368, n. 8 p. 745-755, 2013.

APENDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar, como voluntário(a), da pesquisa **(Prevalência, fatores de risco e adesão ao tratamento da Infecção Latente da Tuberculose entre os profissionais de um hospital de referência em Pernambuco)**, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Dr^a Liany Barros Ribeiro Accioly, Av 17 agosto 2475/401, Monteiro, CEP52061-140- Telefone para contato: 87937133 / 9967-6307 para contato do pesquisador responsável (inclusive ligações a cobrar) – e-mail: lianyribeiro@homail.com. E está sob a orientação de: Prof^a Dr^a Vera Magalhães, Av. Professor Moraes Rego s/n, Bloco A Térreo do Hospital das Clínicas, Cidade Universitária, CEP 50670-420, fone (21263633) e-mail (vemagalhes@uol.com.br).

Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar a fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr.(a) não será penalizado(a) de forma alguma. O (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem qualquer penalidade.

A pesquisa tem como finalidade principal ter uma ideia da prevalência e dos fatores de risco para tuberculose latente entre os profissionais de saúde do Hospital Otávio de Freitas. Fica acordado que as informações por mim fornecidas não serão utilizadas para outro fim além deste.

Para participar será necessário que você compareça a consulta médica, quando será realizada uma entrevista para preenchimento de um questionário com perguntas sobre seu histórico (vacinação anterior BCG, contato com pessoas com tuberculose, se já teve tuberculose) e outras para determinar que situação sócio-demográfica você pertence.

Após a consulta, um profissional capacitado fará a coleta de 10 mL de sangue (o equivalente a uma colher de sobremesa), através de uma veia no seu braço, utilizando seringa estéril e agulha descartável. No sangue retirado será realizado o teste rápido para HIV.

Será realizado aplicação na pele do teste tuberculínico para avaliar a presença de infecção pela tuberculose. Em seguida, uma radiografia de tórax será realizada em todos os participantes deste estudo, para verificar se houve contato prévio com a doença.

Os riscos que podem existir são os de uma coleta comum de sangue, como hematoma (mancha roxa) e dor no local da punção, e mais raramente, tromboflebite, que é uma infecção no vaso do local da punção. Caso ocorram deve comunicar imediatamente ao médico responsável pela pesquisa para que seja feito o tratamento adequado neste hospital.

Os benefícios na participação do estudo será que, através desse estudo será possível saber se você tem infecção tuberculosa que ainda não se manifestou e assim, poderá receber o tratamento adequadamente. Estes dados serão úteis não só para você, as autoridades de saúde e o pesquisador responsável.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (entrevistas), ficarão armazenados em pastas de arquivo do

computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora principal, no endereço (acima informado, pelo período de 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidos pelos pesquisadores (ressarcimento de despesas). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n –1º Andar, sala 4 -Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 –e-mail: cepccs@ufpe.br).

Dr^a Liany Barros Ribeiro Accioly (responsável pela pesquisa)

Ou Prof^a Dr^a Vera Magalhães (pesquisadora orientadora)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escutada leitura) deste documento e ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo "**Prevalência, fatores de risco e adesão ao tratamento da Infecção Latente da Tuberculose entre os profissionais de um hospital de referência em Pernambuco**" como voluntário (a).

Fui devidamente informado (a) e esclarecido(a) pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante(ou responsável legal): _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar (2 testemunhas não ligadas a pesquisa)

Testemunha

Testemunha

APENDICE B – FICHA DE COLETA DE DADOS

PESQUISA ILTB ENTRE PROFISSIONAIS DE SAUDE PREENCHER EXCELL		FICHA: _____
Nome: _____ DNascimento: _____ Rua: _____ Telefone: _____ Sexo: masculino (M) feminino (F) Peso (Kg): _____ Altura(cm): _____		
Profissão: ☐ médico (1) ☐ enfermeiro (2) ☐ aux. enfermagem (3) ☐ técnico de laboratório (4) ☐ administrativo (5) ☐ Fisioterapeuta (6) ☐ nutricionista/copeiro (7) ☐ outros (8)		
ADMISSAOHOF(ANO): _____		
Função exercida no HOF: ☐ médico (1) ☐ enfermeiro (2) ☐ aux.enfermagem (3) ☐ técnico de laboratório (4) ☐ administrativo (5) ☐ Fisioterapeuta (6) ☐ nutricionista/copeiro (7) ☐ outros (8)		
Setor de trabalho ATUAL no HOF: pneumologia (A) tisiologia (T) ☐ outras enfermarias (B) ☐ emergência (C) UTI (D) ☐ outros (E)		
Anos trabalhados no setor ATUAL: ☐ <1ano (1) ☐ 1-4a (2) ☐ 5-10anos (3) ☐ >10anos (4)		
Setor de trabalho ANTERIOR no HOF: pneumologia (A) tisiologia (T) ☐ outras enfermarias (B) ☐ emergência (C) UTI (D) ☐ outros (E) ☐ não aplicado (NA)		
Anos trabalhados no setor ANTERIOR: ☐ <1ano (1) ☐ 1-4a (2) ☐ 5-10anos (3) ☐ >10anos (4) ☐ não aplicado (NA)		
Uso máscara N95: ☐ sim (S) ☐ não (N) frequência de uso: ☐ sempre (S) ☐ irregular (I)		
☐ CONTATO COM PORTADOR TB: ☐ sim (S) ☐ não (N) ☐ Não sabe (NS)		
☐ CONTATO TB-MDR ☐ sim (S) ☐ não (N) ☐ Não sabe (NS)		
ANTECEDENTES		
☐ VACINAÇÃO BCG: ☐ sim (S) ☐ não (N) QDO? Infância/há+10anos (A) adulto/menos de 10anos (B) não sabe (C)		
☐ TT anterior: ☐ sim (S) ☐ não (N) RESULTADO TT anterior: ☐ não sabe (A) ☐ <10mm (B) ☐ ≥10mm (C)		
☐ HISTÓRIA DE CONTATO DOMICILIAR TB: ☐ sim (S) ☐ anterior (A) ☐ atual (B) ☐ não (N)		
☐ NUNCA FUMOU (N) ☐ EX-FUMANTE (B) ☐ TABAGISMO ATIVO (S) Carga tabágica: _____ maços/ano		
☐ PNEUMOPATIAS ☐ sim (S) ☐ não (N) ☐ pneumonia (1) ☐ asma (2) DPOC (3) outra (4)		
☐ USO DE BEBIDA ALCOOLICA ☐ sim (S) ☐ não (N)		
QUANTIDADE ☐ sim (S) ☐ não (N)		
TIPO ☐ aguardente (A) ☐ vodcka (B) ☐ cerveja (C) ☐ uisque (U) ☐ vinho (V)		
☐ HIV ☐ sim (S) ☐ não (N) ☐ Não sabe (NS)		
☐ HAS ☐ sim (S) ☐ não (N)		
☐ DM ☐ sim (S) ☐ não (N)		
☐ NEOPLASIA ☐ sim (S) ☐ não (N)		
☐ USO IMUNOSSUPRESSOR ☐ sim (S) ☐ não (N)		
☐ USO CORTICÓIDE: ☐ sim (S) ☐ não (N)		
☐ INS.RENAL: ☐ sim (S) ☐ não (N)		

☐ TRANSPLANTADO ☐ sim (S) ☐ não (N) ☐ INIBIDOR TNF-ALFA ☐ sim (S) ☐ não (N) ☐ OUTRAS:

MEDICAÇÕES EM USO:

SINTOMAS

☐ ASSINTOMÁTICO

☐ FEBRE: ☐ sim (S) ☐ não (N) ☐ vespertina (A) ☐ inespecífica (B) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)

☐ SUDORESE NOTURNA ☐ sim (S) ☐ não (N) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)

☐ PERDA DE PESO (>10%) ☐ sim (S) ☐ não (N) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)

☐ TOSSE ☐ sim (S) ☐ não (N) ☐ seca (A) ☐ produtiva (B) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)

☐ DISPNEIA ☐ sim (S) ☐ não (N) ☐ súbita (A) ☐ progressiva (B) ☐ ortopnéia (C) ☐ dispneia paroxística noturna (D) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y) ☐ FADIGA persistente ☐ sim (S) ☐ não (N)

☐ OUTRAS QUEIXAS: _____

IMAGEM

☐ RX TORAX - ☐ normal (A) ☐ sugestivo TB (B) ☐ Sequela TB (C) ☐ Calcificação (D) ☐ patologia não TB (E)

☐ TC TORAX - ☐ sim (S) ☐ não (N)

☐ normal (A) ☐ sugestivo TB (B) ☐ Sequela TB (C) ☐ Calcificação (D) ☐ patologia não TB (E)

TESTE TUBERCULÍNICO

• DATA APLICAÇÃO: _____ TEMPO PARA LEITURA ☐ 48h (1) ☐ 72h (2) ☐ 96h (3)

• RESULTADO em mm: ☐ zero ☐ 1-4mm ☐ 5-9mm ☐ 10-14mm ☐ 15-19mm ☐ >20mm

TRHIV realizado (1) não realizado (2) Não reagente (A) Reagente (B)

CONDUTA tratar ILTB com H (1) tratar TB doença com RHZE (2) repetir TT (3) observar/ausência ILTB (1)

Data início tratamento:

SEGUIMENTO

1MUSO H diariamente (1) irregular (2) suspenso (3)

1MES - SINTOMAS

☐ ASSINTOMÁTICO

☐ FEBRE: ☐ sim (S) ☐ não (N) ☐ vespertina (A) ☐ inespecífica (B) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)

☐ SUDORESE NOTURNA ☐ sim (S) ☐ não (N) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)

☐ PERDA DE PESO (>10%) ☐ sim (S) ☐ não (N) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)

☐ TOSSE ☐ sim (S) ☐ não (N) ☐ seca (A) ☐ produtiva (B) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)

☐ DISPNEIA ☐ sim (S) ☐ não (N) ☐ súbita (A) ☐ progressiva (B) ☐ ortopnéia (C) ☐ dispneia paroxística noturna (D) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y) ☐ FADIGA persistente ☐ sim (1) ☐ não (2)

REAÇÕES ADVERSAS

☐ ausente (A)

☐ náuseas, vômitos (B) ☐ dor abdominal (C) ☐ diarreia (D) ☐ alterações TGO e TGP (E) (_____)

Hepatite (F) ☐ icterícia (G) ☐ neurite periférica (H) ☐ neurite óptica (I)

☐ ataxia (J) ☐ parestesia (K) ☐ descoordenação motora (L) ☐ distúrbios mentais (M)

☐ urticária (N) ☐ rash (O) ☐ alt.hematológica (P) ☐ status epilépticos (Q)
☐ artrite (R) ☐ lúpus induzido por drogas (S) ☐ outros: _____

SEGUIMENTO

2MUSO H diariamente (1) irregular (2) suspenso (3)

2MES - SINTOMAS

☐ ASSINTOMÁTICO

☐ **FEBRE:** ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ vespertina (A) ☐ inespecífica (B) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)
☐ **SUDORESE NOTURNA** ☐ sim (1) ☐ não (2) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)
☐ **PERDA DE PESO (>10%)** ☐ sim (1) ☐ não (2) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)
☐ **TOSSE** ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ seca (A) ☐ produtiva (B) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)
☐ **DISPNEIA** ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ súbita (A) ☐ progressiva (B) ☐ ortopnéia (C) ☐ dispneia paroxística noturna (D) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y) ☐ **FADIGA persistente** ☐ sim (1) ☐ não (2)

2MREAÇÕES ADVERSAS

☐ ausente (A)
☐ náuseas, vômitos (B) ☐ dor abdominal (C) ☐ diarreia (D) ☐ alterações TGO e TGP (E) (_____)
☐ Hepatite (F) ☐ icterícia (G) ☐ neurite periférica (H) ☐ neurite óptica (I)
☐ ataxia (J) ☐ parestesia (K) ☐ descoordenação motora (L) ☐ distúrbios mentais (M)
☐ urticária (N) ☐ rash (O) ☐ alt.hematológica (P) ☐ status epilépticos (Q)
☐ artrite (R) ☐ lúpus induzido por drogas (S) ☐ outros: _____

Conduta: _____

SEGUIMENTO

3 MUSO H diariamente (1) irregular (2) suspenso (3)

3MES - SINTOMAS

☐ ASSINTOMÁTICO

☐ **FEBRE:** ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ vespertina (A) ☐ inespecífica (B) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)
☐ **SUDORESE NOTURNA** ☐ sim (1) ☐ não (2) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)
☐ **PERDA DE PESO (>10%)** ☐ sim (1) ☐ não (2) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)
☐ **TOSSE** ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ seca (A) ☐ produtiva (B) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)
☐ **DISPNEIA** ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ súbita (A) ☐ progressiva (B) ☐ ortopnéia (C) ☐ dispneia paroxística noturna (D) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y) ☐ **FADIGA persistente** ☐ sim (1) ☐ não (2)

3MREAÇÕES ADVERSAS

☐ ausente (A)
☐ náuseas, vômitos (B) ☐ dor abdominal (C) ☐ diarreia (D) ☐ alterações TGO e TGP (E) (_____)
☐ Hepatite (F) ☐ icterícia (G) ☐ neurite periférica (H) ☐ neurite óptica (I)
☐ ataxia (J) ☐ parestesia (K) ☐ descoordenação motora (L) ☐ distúrbios mentais (M)
☐ urticária (N) ☐ rash (O) ☐ alt.hematológica (P) ☐ status epilépticos (Q)
☐ artrite (R) ☐ lúpus induzido por drogas (S) ☐ outros: _____

SEGUIMENTO**4 MUSO H** diariamente(1) irregular(2) suspenso (3)**4MES - SINTOMAS**☐ **ASSINTOMÁTICO**☐ **FEBRE:** ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ vespertina (A) ☐ inespecífica (B) duração: ☐ <2sem (X) ☐ >=2sem (Y)☐ **SUDORESE NOTURNA** ☐ sim (1) ☐ não (2) duração: ☐ <2sem (X) ☐ >=2sem (Y)☐ **PERDA DE PESO (>10%)** ☐ sim (1) ☐ não (2) duração: ☐ <2sem (X) ☐ >=2sem (Y)☐ **TOSSE** ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ seca (A) ☐ produtiva (B) duração: ☐ <2sem (X) ☐ >=2sem (Y)☐ **DISPNEIA** ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ súbita (A) ☐ progressiva (B) ☐ ortopnéia (C) ☐ dispneia paroxística noturna (D) duração: ☐ <2sem (X) ☐ >=2sem (Y) ☐ **FADIGA persistente** ☐ sim (1) ☐ não (2)**4MREAÇÕES ADVERSAS**☐ ausente(A)☐ náuseas, vômitos (B)☐ dor abdominal (C)☐ diarreia(D)☐ alterações TGO e TGP(E) (_____)☐ Hepatite (F)☐ icterícea (G)☐ neurite periférica (H)☐ neurite óptica (I)☐ ataxia (J)☐ parestesia (K)☐ descoordenação motora (L)☐ distúrbios mentais (M)☐ urticária (N)☐ rash (O)☐ alt.hematológica (P)☐ status epilépticos (Q)☐ artrite (R)☐ lúpus induzido por drogas (S)☐ outros: _____**SEGUIMENTO****5 MUSO H** diariamente(1) irregular(2) suspenso (3)**5MES - SINTOMAS**☐ **ASSINTOMÁTICO**☐ **FEBRE:** ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ vespertina (A) ☐ inespecífica (B) duração: ☐ <2sem (X) ☐ >=2sem (Y)☐ **SUDORESE NOTURNA** ☐ sim (1) ☐ não (2) duração: ☐ <2sem (X) ☐ >=2sem (Y)☐ **PERDA DE PESO (>10%)** ☐ sim (1) ☐ não (2) duração: ☐ <2sem (X) ☐ >=2sem (Y)☐ **TOSSE** ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ seca (A) ☐ produtiva (B) duração: ☐ <2sem (X) ☐ >=2sem (Y)☐ **DISPNEIA** ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ súbita (A) ☐ progressiva (B) ☐ ortopnéia (C) ☐ dispneia paroxística noturna (D) duração: ☐ <2sem (X) ☐ >=2sem (Y) ☐ **FADIGA persistente** ☐ sim (1) ☐ não (2)**5MREAÇÕES ADVERSAS**☐ ausente(A)☐ náuseas, vômitos (B)☐ dor abdominal (C)☐ diarreia(D)☐ alterações TGO e TGP(E) (_____)☐ Hepatite (F)☐ icterícea (G)☐ neurite periférica (H)☐ neurite óptica (I)☐ ataxia (J)☐ parestesia (K)☐ descoordenação motora (L)☐ distúrbios mentais (M)☐ urticária (N)☐ rash (O)☐ alt.hematológica (P)☐ status epilépticos (Q)☐ artrite (R)☐ lúpus induzido por drogas (S)☐ outros: _____**SEGUIMENTO****6 MUSO H** diariamente(1) irregular(2) suspenso (3)

6MES - SINTOMAS☐ **ASSINTOMÁTICO**☐ **FEBRE:** ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ vespertina (A) ☐ inespecífica (B) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)☐ **SUDORESE NOTURNA** ☐ sim (1) ☐ não (2) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)☐ **PERDA DE PESO (>10 %)** ☐ sim (1) ☐ não (2) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)☐ **TOSSE** ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ seca (A) ☐ produtiva (B) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y)☐ **DISPNEIA** ☐ sim (1) ☐ não (2) ☐ súbita (A) ☐ progressiva (B) ☐ ortopnéia (C) ☐ dispneia paroxística noturna (D) duração: ☐ <2sem (X) ☐ ≥2sem (Y) ☐ **FADIGA persistente** ☐ sim (1) ☐ não (2)**6MREAÇÕES ADVERSAS**☐ ausente(A)☐ náuseas, vômitos (B)☐ dor abdominal (C)☐ diarreia(D)☐ alterações TGO e TGP(E) (_____)☐ Hepatite (F)☐ icterícea (G)☐ neurite periférica (H)☐ neurite óptica (I)☐ ataxia (J)☐ parestesia (K)☐ descoordenação motora (L)☐ distúrbios mentais (M)☐ urticária (N)☐ rash (O)☐ alt.hematológica (P)☐ status epilépticos (Q)☐ artrite (R)☐ lúpus induzido por drogas (S)☐ outros: _____

APENDICE C – VERSÃO EM INGLÊS DO ARTIGO 1

ARTIGO FORMATADO SEGUNDO AS ESPECIFICAÇÕES DA REVISTA **THE INTERNATIONAL JOURNAL OF TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE** (ISSN: 1027-3719)

THE PREVALENCE OF AND FACTORS ASSOCIATED WITH LATENT TUBERCULOSIS INFECTION AMONG HEALTHCARE PROFESSIONALS AT A REFERRAL HOSPITAL FOR THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN RECIFE, BRAZIL

Liany Barros Ribeiro Accioly¹; Liana Gonçalves de Macêdo¹; Vera Magalhães²

¹The Otávio de Freitas Hospital

²The Tropical Medicine Graduate Program, Federal University of Pernambuco

Mail to: Liany Barros Ribeiro Accioly. Av. 17 agosto, 2475. Ed. Cid Sampaio, Apto 401. Casa Forte. Recife/PE, 52061-540, Brazil. Phone: (+55)81 99967-6307. E-mail: lianyribeiro@gmail.com

ABSTRACT:

Introduction: Latent tuberculosis infection (LTBI) has become a global problem, especially in low-income countries, where healthcare professionals are to be found in the highest risk groups, the actual prevalence of which is unknown. The aim of this study was to determine the prevalence of and factors associated with LTBI in healthcare professionals at a referral hospital for the treatment TB in Recife. **Methods:** This was an observational, cross-sectional study conducted between October 2015 and September 2017. LTBI was diagnosed at the cut-off points of the tuberculin test (TT) ≥ 10 mm and ≥ 5 mm. **Results:** In the TT ≥ 10 mm, the prevalence of LTBI was 32.0% demonstrating a significant association with those aged 40-59 years, a high BMI score, nursing auxiliaries and technicians, working in a TB risk sector, number of years working in the hospital and the outcome of the TT. At the cut-off point ≥ 5 mm, the prevalence of LTBI was 40.6% and was associated with laboratory work, pneumology/tisiology departments, incorrect use of the N95 mask, and factors associated with the previous cut-off point. **Conclusion:** More than a third of the assessed workers presented with LTBI. It is probable that high exposure to active TB patients, associated with a lack of disease control measures, increased their risk of acquiring the infection, which contributed to the finding of a high prevalence.

Key words: Latent Tuberculosis. Tuberculin Test. Tuberculosis.

INTRODUCTION:

Tuberculosis (TB) is the ninth leading cause of death worldwide and the leading cause from a single infectious agent.¹ Unlike active TB, currently available tools are insufficient to measure the global prevalence of latent tuberculosis infection (LTBI).² It is estimated that more than two billion people, around one third of the world's population, are infected with *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*).¹ In Brazil, it is estimated that around 50 million people are infected with *M. tuberculosis*, which poses a tremendous challenge to the country to control the disease.³

One of the TB control strategies is to reduce the reservoir of those infected by *M. tuberculosis* with the risk of progressing to active TB.³ This quota is sufficient to continue generating new cases of TB for many decades, even if the transmission chain is interrupted.⁴

One of the most vulnerable groups at risk for this infection is that of healthcare professionals, as a number of publications has already demonstrated.^{5,6,7} Healthcare professionals face a greater risk of becoming infected by *M. tuberculosis*, and may go on to develop LTBI or active TB, the latter being already considered an occupational disease.^{8,9} In addition, epidemiological studies have shown that professionals working in hospitals, both those caring for patients with TB and HIV or drug users, and hospital cleaning staff belong to occupational groups with a high risk of *M. tuberculosis* infection.^{10,11}

Despite the emergence of new diagnostic tests, there is still no gold standard for the diagnosis of LTBI.¹ Diagnosing ILTB is therefore still a major challenge due to the absence of clinical manifestations, the impossibility of isolating the bacillus and the absence of radiological alterations, and until the present moment, no ideal diagnostic method had been put forward.² According to the World Health Organization (WHO), the interferon gamma release assay (IGRA) should not replace the tuberculin test (TT) in low-income and middle-income countries.^{1,12,13} The costs of TT are low and thus affordable even in regions where financial resources are limited.¹⁴ In Brazil, LTBI is diagnosed with a positive TT associated with the exclusion of active TB.⁴ Therefore, in this context, the main objective of this study was to determine the prevalence of and factors associated with LTBI in healthcare professionals at a referral hospital for TB treatment.

METHODOLOGY:

This was a cross-sectional observational study, which included healthcare professionals working at a referral hospital for TB treatment, with data collected between October 2015 and September 2017.

The inclusion criterion for the research was age 18 years or over. The exclusion criteria were: the presence of or past treatment for TB or LTBI, imaging (chest x-ray or chest CT scan) that suggested active TB or sequel of the disease, BCG vaccine during the previous two years, working in sectors which included patients with drug-resistant TB, HIV and injecting drug users.

A specifically designed questionnaire was applied, requesting sociodemographic, clinical, exposure data and was related to both profession and workplace. All participants underwent the TT in order to identify LTBI. A diagnosis of LTBI was defined as a TT greater than or equal to 10 mm.¹⁵ For comparison purposes, a cut-off point of 5 mm was employed.^{5,16}

Data were expressed in percentages and absolute frequencies for the categorical variables, and in mean and standard deviation values for the numerical variables. To evaluate the association between two categorical variables, the Pearson's Chi-square test, the Fisher's exact test or the Likelihood Ratio were used when indicated. The Mann-Whitney test was used to compare categories in relation to numerical variables. The normality hypothesis was verified through the Shapiro-Wilk test.

A multivariate logistic regression model was adjusted for each variable with the possible risk factors amongst those who presented $p < 0.20$ in the bivariate study, using the backward selection process. In each model, the values of the odds ratio (OR) were obtained, and the significance of each category in relation to the base category on the adjusted model.

The margin of error used in the decisions of the statistical test was 5%. Data were typed into an EXCEL worksheet and the program used to obtain the statistical calculations was IBM SPSS 23.

RESULTS:

Of the 415 individuals selected, 21 (5%) were excluded, 20 through abandonment and one presented with active TB. A total of 394 participants remained in the study, of which 329 (83.5%) were female. The mean age was 41.28 years (20-70). A total of 175 (44.4%) participants worked in a place with a high risk for TB, and 257 (60.1%) had been working in the hospital for less than 5 years

In relation to profession, 178 (45.1%) were nursing technicians, 50 (12.7%) support service aides, 35 (8.9%) nurses, 35 (8.9%) administrative staff, 33 (8.4%) technicians, 31 (7.9%) doctors and 32 (8.1%) other professions.

The prevalence of LTBI for the cut-off points ≥ 10 mm and ≥ 5 mm was 32.0% (95% CI: 27.4% -36.6%) and 40.6% (95% CI: 35.8% -45.4%), respectively.

Tables 1 to 4 present the TT results for cut-off points ≥ 10 mm and ≥ 5 mm, according to the characteristics of the professionals, comorbidities, work characteristics, previous TT results and chest X-ray.

When the TT cut-off point ≥ 10 mm was analysed, there was a significantly higher frequency of TT ≥ 10 mm amongst those aged 40-59 years and with a higher mean BMI (P-value <0.05). At the cut-off point ≥ 5 mm, a significantly higher frequency of TT ≥ 5 mm was observed in females and in the age group of between 40 and 59 years (P-value <0.05).

Table 1 – Tuberculin test according to the characteristics of healthcare professionals at a referral hospital for the treatment of tuberculosis in Recife, Brazil, from October 2015 to September 2017

Variable	TT ≥ 10		P	TT ≥ 5		P
	TT+ n (%)	TT- n (%)		TT+ n (%)	TT- n (%)	
Sex						
Male	16 (24.6)	49 (75.4)	0.164	19 (29.2)	46 (70.8)	0.041
Female	110 (33.4)	219 (66.6)		141 (42.9)	188 (57.1)	
Mean age $\pm$ SD	46.39 $\pm$ 10.25	38.87 $\pm$ 11.49	< 0.001	45.56 $\pm$ 10.66	38.35 $\pm$ 11.39	< 0.001
Age group (years)			< 0.001			< 0.001
20 to 39	32 (17.7)	149 (82.3)	< 0.001	44 (24.3)	137 (75.7)	< 0.001
40 to 59	85 (45.0)	104 (55.0)		107 (56.6)	82 (43.4)	
60 and over	9 (37.5)	15 (62.5)		9 (37.5)	15 (62.5)	
BMI: Mean $\pm$ SD	27.38 $\pm$ 5.08	26.64 $\pm$ 4.92	< 0.001	27.30 $\pm$ 5.05	26.59 $\pm$ 4.92	0.035
Nutritional status			0.036			0.109
Underweight (BMI < 18.50)	2 (20.0)	8 (80.0)	0.036	3 (30.0)	7 (70.0)	0.109
Normal (18.5 to < 24.99)	36 (24.8)	109 (75.2)		50 (34.5)	95 (65.5)	
Overweight (≥ 25.00)	88 (36.8)	151 (63.2)		68 (47.2)	76 (52.8)	
BCG Vaccine			0.449			0.454
Yes	120 (32.4)	250 (67.6)	0.449	152 (41.1)	218 (58.9)	0.454
No	6 (25.0)	18 (75.0)		8 (33.3)	16 (66.7)	
Asymptomatic			0.382			0.271
Yes	108 (31.2)	238 (68.8)	0.382	137 (39.6)	209 (60.4)	0.271
No	18 (37.5)	30 (62.5)		23 (47.9)	25 (52.1)	
Fever			1.000			0.406
Yes	-	1 (100.0)	1.000	1 (100.0)	-	0.406
No	126 (32.1)	267 (67.9)		159 (40.5)	234 (59.5)	
Night sweats			1.000			1.000
Yes	1 (33.3)	2 (66.7)	1.000	1 (33.3)	2 (66.7)	1.000
No	125 (32.0)	266 (68.0)		159 (40.7)	232 (59.3)	
Weight loss			1.000			1.000

Yes	2 (28.6)	5 (71.4)		3 (42.9)	4 (57.1)	
No	124 (32.0)	263 (68.0)		157 (40.6)	230 (59.4)	
Cough			0.123			0.162
Yes	16 (43.2)	21 (56.8)		19 (51.4)	18 (48.6)	
No	110 (30.8)	247 (69.2)		141 (39.5)	216 (60.5)	
Type of cough			0.274			0.337
Productive	5 (38.5)	8 (61.5)		6 (46.2)	7 (53.8)	
Dry	11 (45.8)	13 (54.2)		13 (54.2)	11 (45.8)	
No cough	110 (30.8)	247 (69.2)		141 (39.5)	216 (60.5)	
Duration of cough			0.286			0.322
Less than two weeks	10 (45.5)	12 (54.5)		12 (54.5)	10 (45.5)	
Two or more weeks	6 (40.0)	9 (60.0)		7 (46.7)	8 (53.3)	
No cough	110 (30.8)	247 (69.2)		141 (39.5)	216 (60.5)	
Dyspnea			1.000			0.652
Yes	1 (20.0)	4 (80.0)		1 (20.0)	4 (80.0)	
No	125 (32.1)	264 (67.9)		159 (40.9)	230 (59.1)	

In Table 2, there were no significant differences in comorbidities at both the ≥ 10 mm cut-off point and the ≥ 5 mm cut-off points.

Table 2 – Tuberculin test according to comorbidities in healthcare professionals at a referral hospital for the treatment of tuberculosis in Recife, Brazil, from October 2015 to September 2017

Variable	TT ≥ 10		P	TT ≥ 5		P
	TT+ n (%)	TT- n (%)		TT+ n (%)	TT- n (%)	
Smoker			0.484			0.709
Never smoked	99 (30.9)	221 (69.1)		127 (39.7)	193 (60.3)	
Ex-smoker	19 (39.6)	29 (60.4)		22 (45.8)	26 (54.2)	
Active smoker	8 (30.8)	18 (69.2)		11 (42.3)	15 (57.7)	
Pulmonary disease			0.290			0.853
Pneumonia	8 (22.2)	28 (77.8)		14 (38.9)	22 (61.1)	
Asthma	7 (26.9)	19 (73.1)		11 (42.3)	15 (57.7)	
COPD	1 (100.0)	-		1 (100.0)	-	
Other	2 (50.0)	2 (50.0)		2 (50.0)	2 (50.0)	
Does not have/never had	108 (33.0)	219 (67.0)		132 (40.4)	195 (59.6)	
HIV			0.683			0.705
Yes	-	-		-	-	
No	94 (31.4)	205 (68.6)		123 (41.1)	176 (58.9)	
Don't know	32 (33.7)	63 (66.3)		37 (38.9)	58 (61.1)	
DM			0.659			0.721
Yes	7 (28.0)	18 (72.0)		11 (44.0)	14 (56.0)	
No	119 (32.2)	250 (67.8)		149 (40.4)	220 (59.6)	
Neoplasia			0.389			0.229
Yes	3 (50.0)	3 (50.0)		4 (66.7)	2 (33.3)	
No	123 (31.7)	265 (68.3)		156 (40.2)	232 (59.8)	

(*) Not determined due to being a single category

It may be observed in Table 3 that the $TT \geq 10$ mm presented a significantly higher frequency in nursing assistants and technicians, both with 39.4%, from amongst those working in sectors at risk for TB (37.1%). The $TT \geq 10$ mm was also significantly more frequent in those with longer working hours and in those who had worked for more than 10 years in another previous risk sector.

The cut-off point ≥ 5 mm presented a significantly higher frequency amongst 66.7% of the professionals working in the laboratory, 51.6% amongst those working in pulmonology/tisiology departments, and in 51.1% of the nursing assistants. The $TT \geq 5$ mm was also significantly more frequent amongst those in a TB risk workplace, those who had worked there for a longer period, those who had previously worked for more than 10 years in another sector of risk and those who used the mask incorrectly.

Table 3 – Tuberculin test according to characteristics related to the work of healthcare professionals at a referral hospital for the treatment of tuberculosis in Recife, Brazil, from October 2015 to September 2017

Variable	TT+ n (%)	TT- n (%)	P	TT+ n (%)	TT- n (%)	P
Profession			0.010			0.005
Doctor	2 (6.5)	29 (93.5)		7 (22.6)	24 (77.4)	
Nurse	9 (25.7)	26 (74.3)		10 (28.6)	25 (71.4)	
Nursing assistant	70 (39.3)	108 (60.7)		91 (51.1)	87 (48.9)	
Support service aides	15 (30.0)	35 (70.0)		18 (36.0)	32 (64.0)	
Technician	13 (39.4)	20 (60.6)		14 (42.4)	19 (57.6)	
Administrative	8 (22.9)	27 (77.1)		9 (25.7)	26 (74.3)	
Others	9 (28.1)	23 (71.9)		11 (34.4)	21 (65.6)	
Workplace			0.075			0.042
Pulmonology/Tisiology	23 (37.1)	39 (62.9)		32 (51.6)	30 (48.4)	
Emergency	36 (39.1)	56 (60.9)		45 (48.9)	47 (51.1)	
ICU	6 (28.6)	15 (71.4)		9 (42.9)	12 (57.1)	
Pulmonary rehabilitation	- (-)	6 (100.0)		2 (33.3)	4 (66.7)	
Laboratory	4 (66.7)	2 (33.3)		4 (66.7)	2 (33.3)	
Endoscopy/Bronchoscopy	2 (28.6)	5 (71.4)		2 (28.6)	5 (71.4)	
Other departments	19 (26.0)	54 (74.0)		25 (34.2)	48 (65.8)	
Administration	3 (15.0)	17 (85.0)		3 (15.0)	17 (85.0)	
Others	27 (29.3)	65 (70.7)		31 (33.7)	61 (66.3)	
All sectors	6 (40.0)	9 (60.0)		7 (46.7)	8 (53.3)	
Current workplace at HOF			0.049			0.002
TB risk*	65 (37.1)	110 (62.9)		86 (49.1)	89 (50.9)	
Others	61 (27.9)	158 (72.1)		74 (33.8)	145 (66.2)	
Years working in this sector			< 0.001			< 0.001
< 1	17 (13.3)	111 (86.7)		28 (21.9)	100 (78.1)	
1 – 4	35 (32.1)	74 (67.9)		44 (40.4)	65 (59.6)	
5 - 10	26 (40.6)	38 (59.4)		30 (46.9)	34 (53.1)	
> 10	48 (51.6)	45 (48.4)		58 (62.4)	35 (37.6)	
Workplace prior to HOF			0.570			0.227
Pulmonology/Tisiology	13 (36.1)	23 (63.9)		17 (47.2)	19 (52.8)	
Emergency	13 (32.5)	27 (67.5)		18 (45.0)	22 (55.0)	
ICU	8 (38.1)	13 (61.9)		10 (47.6)	11 (52.4)	
Others	25 (38.5)	40 (61.5)		32 (49.2)	33 (50.8)	
No previous work	67 (28.9)	165 (71.1)		83 (35.8)	149 (64.2)	

Years working in risk sector			0.015		0.002
No work prior to HOF	67 (28.9)	165 (71.1)		83 (35.8)	149 (64.2)
< 1	11 (25.0)	33 (75.0)		17 (38.6)	27 (61.4)
1 – 4	21 (32.8)	43 (67.2)		27 (42.2)	37 (57.8)
5 -10	8 (38.1)	13 (61.9)		9 (42.9)	12 (57.1)
> 10	19 (57.6)	14 (42.4)		24 (72.7)	9 (27.3)
Use of N95 mask			0.067		0.004
Did not use	52 (29.4)	125 (70.6)		59 (33.3)	118 (66.7)
Incorrect use	54 (39.1)	84 (60.9)		71 (51.4)	67 (48.6)
Always uses	20 (25.3)	59 (74.7)		30 (38.0)	49 (62.0)

(*): pulmonology, fisiology, emergency and ICU.

Table 4 presents a significant association between the results of the previous TT with the cut-off points ≥ 10 mm or ≥ 5 mm. There was no significant association between the results of the chest x-ray and the majority of participants with a TT ≥ 10 mm and ≥ 5 mm who presented with a normal examination.

Table 4 –Tuberculin test according to the previous tuberculin tests and chest x-rays of healthcare professionals at a referral hospital for the treatment of tuberculosis in Recife, Brazil, from October 2015 to September 2017

Variable	TT+ n (%)	TT ≥ 10 TT- n (%)	p	TT+ n (%)	TT ≥ 5 TT- n (%)	P
Previous TT						
Yes	66 (46.5)	76 (53.5)	< 0.001	76 (53.5)	66 (46.5)	< 0.001
No	60 (23.8)	192 (76.2)		84 (33.3)	168 (66.7)	
Previous TT result						
< 10 mm	9 (34.6)	17 (65.4)	< 0.001	12 (46.2)	14 (53.8)	< 0.001
Doesn't know	57 (49.1)	59 (50.9)		64 (55.2)	52 (44.8)	
No previous TT	60 (23.8)	192 (76.2)		84 (33.3)	168 (66.7)	
Chest x-ray result						
Normal	110 (30.6)	250 (69.4)	0.116	143 (39.7)	217 (60.3)	0.472
Calcification	10 (43.5)	13 (56.5)		11 (47.8)	12 (52.2)	
No pathology of TB	6 (54.5)	5 (45.5)		6 (54.5)	5 (45.5)	

In the multivariate analysis (Table 5) the variables age and time working in the current sector were associated with LTBI at the TT cut-off point ≥ 10 mm, and through the OR values of the variables cited it is estimated that the probability of a healthcare professional from the population from which the sample was extracted presenting with a TT ≥ 10 mm is twice as high if they belong to the group of those aged between 40 and 59 years.

In the final logistic model for TT ≥ 5 mm, the following variables remained: age group, working in a risk sector and time working in the current sector. These variables indicated that the probability of professionals presenting with a positive result is twice as high

if they are aged between 40 and 59 years, twice as high if they work in a risk sector and four times as high if they have worked longer in the hospital.

Table 5 – Multivariate analysis for factors associated with latent tuberculosis infection in healthcare professionals at a referral hospital for the treatment of tuberculosis in Recife, Brazil, from October 2015 to September 2017

Risk factor	n (%)	TT ≥ 10		n (%)	TT ≥ 5	
		P	OR (IC 95%)		P	OR (IC 95%)
Age group (years)		0.015			0.001	
20 to 39	32 (17.7)		1.00	44 (24.3)		1.00
40 to 59	85 (45.0)	0.008	2.14 (1.22 to 3.76)	107 (56.6)	0.001	2.45 (1.44 to 4.15)
60 or over	9 (37.5)	0.896	1.07 (0.39 to 2.95)	9 (37.5)	0.634	0.78 (0.28 to 2.16)
Profession		0.080			0.051	
2 (6.5)			1.00	7 (22.6)		1.00
Doctor	9 (25.7)	0.185	3.15 (0.58 to 17.20)	10 (28.6)	0.636	0.74 (0.22 to 2.55)
Nurse	70 (39.3)	0.020	6.10 (1.33 to 27.99)	91 (51.1)	0.135	2.13 (0.79 to 5.74)
Nursing assistant	15 (30.0)	0.025	6.53 (1.26 to 33.74)	18 (36.0)	0.307	1.81 (0.58 to 5.68)
Support service aides	13 (39.4)	0.015	8.25 (1.51 to 44.96)	14 (42.4)	0.181	2.31 (0.68 to 7.88)
Technician	8 (22.9)	0.172	3.31 (0.60 to 18.41)	9 (25.7)	0.800	0.85 (0.24 to 2.97)
Administrative	9 (28.1)	0.170	3.30 (0.60 to 18.16)	11 (34.4)	0.951	0.96 (0.28 to 3.31)
Workplace of risk						
Yes	65 (37.1)	0.054	1.67 (0.99 to 2.78)	86 (49.1)	0.006	1.99 (1.21 to 3.26)
No	61 (27.9)		1.00	74 (33.8)		1.00
Years working in the sector		< 0.001			0.001	
< 1	17 (13.3)		1.00	28 (21.9)		1.00
1 – 4	35 (32.1)	0.002	3.04 (1.56 to 6.09)	44 (40.4)	0.003	2.58 (1.39 to 4.82)
5 -10	26 (40.6)	0.001	3.78 (1.70 to 8.39)	30 (46.9)	0.005	2.87 (1.37 to 6.00)
> 10	48 (51.6)	< 0.001	4.98 (2.29 to 10.82)	58 (62.4)	< 0.001	4.30 (2.07 to 8.93)

DISCUSSION:

The magnitude of LTBI amongst healthcare professionals in hospitals treating TB is variable and little known.^{17,18,19} In this study, the prevalence for cut-off points ≥ 10 mm and ≥ 5 mm was 32% and 40.6%, respectively. This finding is of particular interest since the frequency was lower than that observed in Rwanda (62%), a country with an intermediate prevalence of TB, similar to Brazil.²⁰ In addition, in a study involving four hospitals in different regions of Brazil, the frequency of LTBI was 63%, i.e., much higher.¹⁹ In another article in the Brazilian state of Mato Grosso do Sul, the frequency was 38.7%²¹, similar to that observed in the present study. These differences highlight the need to study LTBI in different regions. We have not encountered any other studies that demonstrate the prevalence of LTBI amongst hospital workers in Recife for comparative purposes. Although Pernambuco

is one of the areas with the highest TB prevalence in Brazil, LTBI amongst referral hospital staff is similar to areas with an intermediate prevalence of TB.

With regard to the sociodemographic characteristics, this study has demonstrated a predominance (83.5%) of females, which coincides with other previous studies.^{20, 22, 23} On the other hand, a review article reports that while active TB affects all population groups it predominates in those considered to be economically active and male.²⁴ It is conceivable that this divergence occurred because our sample was composed of volunteers, with a predominance of females. Many studies have demonstrated that women have a greater concern towards health.^{25,26}

Our study has revealed a higher proportion of LTBI amongst employees aged between 40 and 59 years, regardless of the TT cut-off point. A study conducted in India reported a predominance of LTBI in those aged 40 years and over¹⁷, as did another study conducted in Brazil.²³ However, we also encountered studies with a predominance amongst those aged 20-29 years.²⁷ With regard to the age group, there is no correspondence between the studies. Our research was conducted in a hospital that has been in operation for more than 60 years, which is why there are many older employees who have worked there for a long period.

Another important finding was that a $TT \geq 10$ had a significantly higher frequency in those with a BMI > 25, considering that malnutrition is considered an important risk factor for TB.²⁸ In fact, obesity in poor countries may be related more to a poor diet rather than good nutrition. A more detailed nutritional analysis would be needed to better clarify this finding.

Several studies have indicated that false-positive results for TT may occur in individuals previously vaccinated with BCG.^{4,5,15} However, the vaccine scar present in almost all participants was not significantly associated with the positive result of TT in the two cut-off points analysed, thus reinforcing the usefulness of TT even in vaccinated patients. The TT has several advantages for diagnosing LTBI in poor countries, the main one being its low cost, thus increasing its viability.

The literature has presented several factors associated with TT positivity, including immunosuppression (HIV, the use of tumour necrosis factor inhibitors, and the use of glucocorticoids), haematological and head and neck neoplasia, diabetes, chronic kidney disease, silicosis, COPD, and celiac disease.^{28,29} In our study, no significant differences of the TT were observed in relation to comorbidities. Furthermore, none of the employees presented a history of using immunosuppressive drugs, corticoids, or renal failure, or transplants.

Healthcare professionals are generally at a higher risk of acquiring TB.²⁹ In this study, the nursing technicians represented 45.2% of the professionals interviewed, presenting with a

percentage of positivity in the TT groups ≥ 10 mm and ≥ 5 mm of 39.4% and 51.5%, respectively. In another study, the rate of positivity found in nursing technicians in the TT group ≥ 10 mm was 37.2%.²³ Hung and colleagues in 2015 revealed a higher prevalence in hospital nurses, regardless of having exposure to TB.²² These results indicate that the professionals directly involved in the care of patients with TB have higher rates of positivity, thereby requiring greater investment in the biosafety of these sectors.

In relation to the workplace, for employees who worked in sectors at a higher risk of contact with patients with TB (pulmonology, physiology, ICU and emergency) there was a significant association with LTBI at both cut-off points. This was an expected finding and suggests that although the transmission profile in Brazil is primarily community-based, TB transmission in a hospital setting is frequent. Healthcare professionals are at a higher risk of LTBI and active TB.⁸ Older professionals and those who have worked in a place longer seem to be associated with a higher prevalence of LTBI in this population.³⁰ In this study, it was observed that amongst those who had worked for a longer period in the hospital there was a higher prevalence of a positive TT. A similar result was reported in a study conducted in India.¹⁷ In contrast, a study conducted in Brazil in 2011 observed that professionals with less than four years of exposure time to patients with suspected TB had a significantly higher rate than those with a longer exposure time.³¹

Despite perceiving that they were at risk, few health workers protected themselves against TB, and only 20% regularly used the N95 mask, which corresponds to data from a South African study.²⁵ This may be due to the fact that several employees found it difficult to adapt to their use, and therefore resisted using them.

Patients with TT positive should receive clinical and radiological evaluation to exclude active TB.¹⁶ The majority of patients included were asymptomatic (87.8%) and presented with normal chest x-rays (91.4%).

Our study presented a number of limitations. Although all included participants were volunteers, we still encountered difficulties in searching for the TT reading, retrieved from radiography. Not all professionals were screened for HIV, due to operational difficulties, but we asked them if they were aware of infection from the virus. Moreover, the present study involved a sample of professionals from a tertiary referral hospital for the treatment of TB, therefore the study sample was not representative of all hospital professionals in the Metropolitan Region of Recife. There may have been information bias with regard to investigating the presence of personal past history and associated clinical manifestation, since it was possible that participants may have omitted information.

CONCLUSION:

The results have demonstrated that more than one third of workers presented with LTBI, probably secondary to high exposure to patients with active TB associated with a lack of disease control measures.

The prevalence of LTBI was associated to professions with direct contact with patients with TB, such as nursing assistants; a workplace at risk for the disease and longer periods of time working at the institution. The findings indicate that it is necessary to implement infection control strategies, such as improving biosafety measures and screening employees in order to actively search for LTBI and active TB, thereby reducing such cases.

ACKNOWLEDGEMENTS:

The authors would like to express their thanks to the nurses Ana Cristina Nóbrega and Larissa Araújo for their assistance throughout the study. There were no conflicts of interest or funding.

REFERENCES:

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. N Engl J Med. 2015; 372(22): 2127-35.
3. Rabahi MF, Silva Junior JLR, Ferreira ACG, Tannus-Silva DGS, Conde MB. Tratamento da tuberculose. J Bras Pneumol. 2017; 43(5): 472-86.
4. World and Health Organization. Global Tuberculosis Control. Surveillance, planning, financing. Geneva: World and Health Organization; 2008.
5. Lacerda TC, Souza FM, Prado TN, Locatelli RL, Fregona G, Lima RCD, et al. Infecção por tuberculose entre profissionais de saúde da atenção básica. J Bras Pneumol. 2017; 43(5): 416-23.
6. Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. Int J Tuberc Lung Dis. 2007; 11(6): 593-605.

7. Zwerlling A, Van Den Hof S, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. *Thorax*. 2012; 67(1): 62-70.
8. Nienhaus A, Schablon A, Preisser AM, Ringshausen FC, Diel R. Tuberculosis in healthcare workers – a narrative review from a German perspective. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2014; 9: 1-9.
9. Ministério do Trabalho e da Solidariedade Social (BR). Decreto Regulamentar nº 76/2007, de 17 de julho de 2007. *Diário da República, Portugal*. 2007;136: 499-543.
10. Al-Jahdhami I. Latent Tuberculosis in healthcare workers: time to act. *Oman Med J*. 2013; 28(2): 146-8.
11. Borges TS, Sonda EC, Daronco A, Battisti F, Santos MMB, Valim ARM, et al. Prevalência de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em profissionais da rede básica de saúde. *Rev Bras Promoç Saude*. 2014; 27(2): 269-75.
12. Uden L, Barber E, Ford N, Cooke GS. Risk of Tuberculosis Infection and Disease for Health Care Workers: an Uptodate Meta-Analysis. *Infectious Diseases Society of America. Open Forum Infect Dis*. 2017; 4(3): 137-43.
13. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. The End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2015
14. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Von Reyn CF. Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2013; 368(8): 745-55.
15. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
16. Menzies D, Von Reyn CF, Baron EL. Diagnosis of latent tuberculosis infection (tuberculosis screening) in HIV-uninfected adults. UpToDate (Online). 2017 out 10. (acesso em 2017 dez 20). Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/use-of-the-tuberculin-skin-test-for-diagnosis-of-latent-tuberculosis-infection-tuberculosis-screening-in-adults>
17. Janagond AB, Ganesan V, Kumar GSV, Ramesh A, Arnand P, Mariappan M. Screening of Health-care Workers for Latent Tuberculosis Infection in a Tertiary Care Hospital. *Intern J Mycobacteriol*. 2017; 6(3): 253-7.
18. Durando P, Sotgiu G, Spigno F, Piccinini M, Mazzarello G, Viscolii C, et al. Latent tuberculosis infection and associated risk factors among undergraduate healthcare students in Italy: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 443-8.
19. Roth VR, Garret DO, Laserson KF, Starling CE, Kristki AL, Medeiros EAS, et al. A multicenter evaluation of tuberculin test positivity and conversion among health care workers in Brazilian hospitals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9(12): 1335-42.
20. Rutanga C, Lowrance DW, Oeltmann JE, Mutenbayire G, Willis M, Uwizeye CB, et al. Latent tuberculosis infection and associated factors among health care workers in Kigali,

Rwanda. PLOS ONE (Online). 2015 april 28; 8. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0124485>

21. Oliveira SMDL, Honner MR, Paniago AMM, Aguiar ESA, Cunha RV. Prevalência da ILTB entre profissionais de um Hospital Universitário. *Rev. Latino-Am. Enferm.* 2007; 15(6). Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n6/pt_09.pdf

22. Hung WT, Lee SSJ, Sy CL, Wu KS, Chen JK, Tsai HC, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection in BCG-vaccinated healthcare workers by using an interferon-gamma release assay and the tuberculin skin test in an intermediate tuberculosis burden country. *J Microbiol, Immunol Infect.* 2015; 48: 147-152.

23. Souza FM, Prado TN, Pinheiro JS, Peres RL, Lacerda TC, Loureiro RB, et al. Comparison of Interferon-gama Release Assay to Two Cut-Off Points of Tuberculin Skin Test to Detect Latent Mycobacterium tuberculosis Infection in Primary Health Care Workers. *PLOS ONE (Online)*. 2014; 9(8). Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0102773>.

24. Busatto C, Reis AJ, Valim ARM, Nunes LS, Carneiro M, Possuelo L. Tuberculose ativa versus Tuberculose Latente: uma revisão de literatura. *J Infect Control.* 2015; 4(3): 60-4.

25. Gomes R, Moreira MCN, Nascimento EF, Rebello LEFS, Couto MT, Schraiber LB. Os homens não vêm! Ausência e/ou invisibilidade masculina na atenção primária. *Cien Saude Colet.* 2011; 16(Supl. 1): 983-92.

26. Alves RF, Silva RP, Ernesto MV, Lima AGB, Souza FM. Gênero e saúde: o cuidar do homem em debate. *Psicol Teor Prat* 2011; 13(3):152-66.

27. Rie AV, McCarthy K, Scott L, Dow A, Venter WDF, Stevens WS. Prevalence, risk factors and risk perception of tuberculosis infection among medical students and healthcare workers in Johannesburg, South Africa. *SAMJ.* 2013; 103(11): 853-7.

28. Horsburgh C, Von Reyn CF, Baron EL. Epidemiology of tuberculosis. *UpToDate (Online)*. 2017 nov 30.(acesso em 2017 dez 20). Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-tuberculosis>

29. Ai J, Ruan Q, Liu Q, Zhang W. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microb Infect.* 2016; 5(10):8.

30. Zhang X, Jia H, Liu F, Pan L, Xing A, Gu S, et al. Prevalence and risk factors for latent tuberculosis infection among health care workers in China: a cross-sectional study. *PLOS ONE (Online)*. 2013; 368(8): 745-55 (acesso em 2017 dez 20). Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0066412>

31. Oliveira JS, Possuelo LG, Severo K, Carneiro M, Krummenauer E, Machado CPH, et al. Avaliação da positividade ao teste tuberculínico entre os trabalhadores da rede básica de saúde. *Rev HCPA.* 2011; 31(1): 13-17.

APENDICE D – ARTIGO 2

ARTIGO FORMATADO SEGUNDO AS ESPECIFICAÇÕES DA REVISTA **THE INTERNATIONAL JOURNAL OF TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE** (ISSN: 1027-3719)

LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN HEALTH CARE PROFESSIONALS: THE CHALLENGE OF TREATMENT.

Liany Barros Ribeiro Accioly¹; Liana Gonçalves de Macêdo¹; Vera Magalhães²

¹The Otávio de Freitas Hospital

²The Tropical Medicine Graduate Program, Federal University of Pernambuco

Mail to: Liany Barros Ribeiro Accioly. Av. 17 agosto, 2475. Ed. Cid Sampaio, Apto 401. Casa Forte. Recife/PE, 52061-540, Brazil. Phone: (+55)81 99967-6307. E-mail: lianyribeiro@gmail.com

ABSTRACT:

Introduction: Tuberculosis (TB) has become a serious global public health issue and millions of people become ill and die from the disease. The prevention of new infections by *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) and its progression to active TB is of paramount importance in order to reduce the burden of the disease. Therefore, the identification and treatment of individuals with latent tuberculosis infection (LTBI) is one of the priorities for TB prevention in Brazil. The objectives of this study were to investigate the frequency with which hospital staff at a referral center for TB were referred for treatment of LTBI, to describe the factors associated with tuberculin skin test (TST) conversion, and the frequency of adherence to treatment and the adverse reactions encountered. **Methods:** This was a prospective case series with an analytical design conducted from October 2015 to September 2017. Those participants who did not present with TST conversion were used as the control group. **Results:** The prevalence of recent TST conversion discovered in healthcare professionals evaluated in this study was 33/198 (16.7%), and there was a significant association with a higher mean age, diabetes mellitus and an absence of pulmonary disease. There were no significant associations between the TST conversion rates and the variables related to the workplace or professional activity. Of the employees treated with isoniazid, 16 (48.5%) completed the treatment, 12 (36.4%) defaulted and 5 (15.1%) refused to take

medication. Adverse reactions were reported in 17.9% of participants. **Conclusion:** The findings of high rates of TST conversion allied to the large number of employees who did not complete the therapeutic regimen increased the risk of this population to develop active TB.

Key words: Latent Tuberculosis.Tuberculin Test.Isoniazid.

INTRODUCTION:

Tuberculosis (TB) has become a serious public health issue worldwide and millions of people become ill and die from the disease and its complications.¹ By 2015, approximately 10.4 million people worldwide had fallen ill with TB.² Of this total, 69 thousand were in Brazil, a country with one of the highest numbers of cases in the world, and where the disease has been deemed a priority by the Ministry of Health.^{1,2}

The prevention of new infections by *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) and its progression to active TB is of paramount importance in order to reduce the burden of disease, of deaths caused by TB and to achieve the aims of the End TB Strategy set for 2030 and 2035.² Thus, the identification and treatment of individuals with latent tuberculosis infection (LTBI) is one of the priorities for TB prevention in Brazil,² as well as the introduction of shortened LTBI treatment regimens in order to improve adherence to this strategy.¹

However, monitoring and evaluating the TB prevention services presents a constant challenge due to the lack of standardized systems for recording and reporting data.² Examinations for LTBI in healthcare professionals should be performed on admission and then periodically with the tuberculin skin test (TST). For cases in which TST conversion (an increase of 10 mm) occurs, in relation to the previous examination, treatment of LTBI should be considered after excluding active TB.³ Treatment for LTBI, when performed correctly, helps to avoid the appearance of active TB in its various forms.⁴ The use of isoniazid (H) reduces the risk of illness by 60 to 90%, depending on the duration and adherence to treatment.⁵

Given these considerations, the proposal of this study was to investigate the frequency with which hospital staff at a referral center for the treatment of TB were referred for treatment of LTBI. Furthermore, it aimed to describe the factors associated with TST conversion rates within this population, as well as adherence to treatment and adverse reactions encountered in those employees treated with isoniazid.

METHODOLOGY:

This was a prospective, analytical case series that evaluated hospital staff at a referral center for TB treatment in the state of Pernambuco, from October 2015 to September 2017. Those participants who did not present with TST conversion were used as the control group.

The inclusion criteria for the research were: being a hospital employee who had undergone a TST (within the last two years) with a result ≤ 5 mm, and submission to a new TST. Exclusion criteria were: the presence of or past treatment for TB or LTBI, imaging (chest x-ray or chest computed tomography) that suggested active TB or sequelae of the disease, a BCG vaccine during the last 2 years, working in a sector with drug-resistant TB or immunodepressed (HIV, injecting drug use) patients.

A specific questionnaire was applied, containing sociodemographic, clinical and exposure data and was related to both the profession and the workplace. All participants were submitted to a TST in order to identify TST conversion (an increase of 10 mm in relation to the first TST).

All information was stored in an EXCEL database and the program used to obtain the statistical calculations was IBM SPSS 23i. Data were expressed through absolute frequencies and percentages for the categorical variables and mean statistics and standard deviation for the numerical variables. To evaluate the association between two categorical variables, the Pearson Chi-square test was used, and when indicated, the Fisher or Likelihood Ratio. The Mann-Whitney test was used to compare categories in relation to numerical variables.

A multivariate logistic regression model was adjusted for each variable with the possible risk factors among those that presented $p < 0.20$ in the bivariate study, using the backward selection process.

RESULTS:

Of the 234 professionals selected, 36 (15.4%) did not return for the TST reading. A total of 198 participants remained in the analysis, of which 162 (81.1%) were female. The mean age was 41.39 years (20-70). One participant presented with pleural TB soon after the second TST and was excluded from the study.

In Table 1, it may be observed that the prevalence of TST conversion was 16.7% (CI: 11.5% - 21.9%). Those with TST conversion presented a significantly higher mean age

compared to those with no TST conversion ($P = 0.019$). There were no differences regarding age, nutritional status, BCG vaccination and presence of symptoms.

Table 1 – Distribution of the clinical characteristics of hospital staff with test conversion at a referral center for the treatment of tuberculosis in Recife, Brazil, from October 2015 to September 2017

	▽ TT ≥ 10 n (%)	▽ TT < 10 n (%)	p-Value
Total group	33 (16.7)	165 (83.3)	
Sex			1.000
Male	6 (16.7)	30 (83.3)	
Female	27 (16.7)	135 (83.3)	
Age: Mean ± SD	42.09 ± 11.35	37.21 ± 11.13	0.019
Age group (years)			0.213
20 to 39	15 (12.9)	101 (87.1)	
40 to 59	16 (22.9)	54 (77.1)	
60 and over	2 (16.7)	10 (83.3)	
BMI: Mean ± SD	26.69 ± 5.29	26.42 ± 4.93	0.869
Nutritional status			0.435
Underweight (BMI < 18.50)	1 (14.3)	6 (85.7)	
Normal (18.5 to < 24.99)	17 (20.7)	65 (79.3)	
Overweight (≥ 25.00)	15 (13.8)	94 (86.2)	
BCG vaccinated			1.000
Yes	31 (17.0)	151 (83.0)	
No	2 (12.5)	14 (87.5)	
Asymptomatic respiratory			0.550
Yes	28 (16.0)	147 (84.0)	
No	5 (21.7)	18 (78.3)	
Fever			*
Yes	-	-	
No	33 (16.7)	165 (83.3)	
Night sweats			0.306
Yes	1 (50.0)	1 (50.0)	
No	32 (16.3)	164 (83.7)	
Weight loss			0.130
Yes	2 (50.0)	2 (50.0)	
No	31 (16.0)	163 (84.0)	
Cough			0.734
Yes	3 (18.8)	13 (81.2)	
No	30 (16.5)	152 (83.5)	
Type of cough			0.867
Productive	1 (16.7)	5 (83.3)	
Dry	2 (20.0)	8 (80.0)	
No cough	30 (16.5)	152 (83.5)	
Duration of cough			0.860
< two weeks	2 (22.2)	7 (77.8)	
≥ two weeks	1 (14.3)	6 (85.7)	
Dyspnea			0.423
Yes	1 (33.3)	2 (66.7)	
No	32 (16.4)	163 (83.6)	

(*) Not determined due to being a single category

In relation to comorbidities, Table 2 demonstrates that TST conversion (∇ TT $\geq$ 10 mm) was significantly more frequent among those with diabetes mellitus and those who did not present with pneumopathy ($p < 0.05$). Amongst all employees with a past history of pneumonia or asthma, none presented with ∇ TT $\geq$ 10 mm.

Table 2 – Distribution of comorbidities of hospital staff with test conversion at a referral center for the treatment of tuberculosis in Recife, Brazil, from October 2015 to September 2017

	∇ TT $\geq$ 10 n (%)	∇ TT < 10 n (%)	Valor de p
Total group	33 (16,7)	165 (83,3)	
Smoker			0,178
Never smoked	25 (15,6)	135 (84,4)	
Ex-smoker	7 (29,2)	17 (70,8)	
Active smoker	1 (7,1)	13 (92,9)	
Pneumopathy			0,033
Yes	1 (3,3)	29 (96,7)	
No	32 (19,0)	136 (81,0)	
Alcohol use			0,254
Yes	14 (20,9)	53 (79,1)	
No	19 (14,5)	112 (85,5)	
HIV			0,464
No	23 (15,5)	125 (84,5)	
Don't know	10 (20,0)	40 (80,0)	
DM			0,006
Yes	6 (50,0)	6 (50,0)	
No	27 (14,5)	159 (85,5)	
Neoplasia			1,000
Yes	-	2 (100,0)	
No	33 (16,8)	163 (83,2)	

(*) Not determined due to being a single category

There were no significant associations between TST conversion and variables related to work, to previous TST results or to chest X-rays, respectively contained in Tables 3 and 4.

Table 3 – Distribution of work-related characteristics of hospital staff with test conversion at a referral center for the treatment of tuberculosis in Recife, Brazil, from October 2015 to September 2017

Variable	∇ TT $\geq$ 10 n (%)	Group ∇ TT < 10 n (%)	p-Value
Total group	33 (16,7)	165 (83,3)	
Profession			0,991
Doctor	2 (10,5)	17 (89,5)	
Nurse	3 (15,0)	17 (85,0)	
Nursing assistant	14 (19,2)	59 (80,8)	

Support service aides	6 (19.4)	25 (80.6)	
Technician	2 (13.3)	13 (86.7)	
Administrative	3 (14.3)	18 (85.7)	
Others	3 (15.8)	16 (84.2)	
Workplace			0.367
Pulmonology/Tisiology	2 (8.3)	22 (91.7)	
Emergency	9 (26.5)	25 (73.5)	
ICU	3 (25.0)	9 (75.0)	
Pulmonary rehabilitation	1 (25.0)	3 (75.0)	
Laboratory	-	2 (100.0)	
Endoscopy/Bronchoscopy	-	5 (100.0)	
Other departments	8 (19.0)	34 (81.0)	
Administration	2 (12.5)	14 (87.5)	
Others	6 (11.1)	48 (88.9)	
All sectors	2 (40.0)	3 (60.0)	
Years working in sector			0.234
< 1	9 (10.7)	75 (89.3)	
1 – 4	13 (22.4)	45 (77.6)	
5 -10	6 (21.4)	22 (78.6)	
> 10	5 (17.9)	23 (82.1)	
Workplace prior to HOF			0.540
Pulmonology/Tisiology	2 (13.3)	13 (86.7)	
Emergency	4 (21.1)	15 (78.9)	
ICU	2 (22.2)	7 (77.8)	
Other places	7 (25.0)	21 (75.0)	
No previous work	18 (14.2)	109 (85.8)	
Place of exposure			0.352
Risk (pulmonology/tisiology/ICU/emergency)	14 (20.0)	56 (80.0)	
Non-risk (all others)	19 (14.8)	109 (85.2)	
Years worked in risk sector			0.581
No work prior to HOF	18 (14.2)	109 (85.8)	
< 1	4 (18.2)	18 (81.8)	
1 – 4	7 (22.6)	24 (77.4)	
5 -10	3 (27.3)	8 (72.7)	
> 10	1 (14.3)	6 (85.7)	
Use of N95 mask			0.433
Did not use	20 (20.0)	80 (80.0)	
Incorrect use	8 (14.0)	49 (86.0)	
Always uses	5 (12.2)	36 (87.8)	

Table 4 – Distribution of characteristics of the complementary exams of hospital staff with test conversion at a referral center for the treatment of tuberculosis in Recife, Brazil, from October 2015 to September 2017

Variable	Group		p-Value
	▽ TT ≥ 10 n (%)	▽ TT < 10 n (%)	
Total group	33 (16.7)	165 (83.3)	
Previous TST			0.669
Yes	8 (14.8)	46 (85.2)	
No	25 (17.4)	119 (82.6)	
Result of previous TST			1.000
< 10 mm	2 (16.7)	10 (83.3)	
Don't know	6 (14.3)	36 (85.7)	
Result of chest x-ray			0.380
Normal	33 (17.9)	151 (82.1)	
Calcification	-	10 (100.0)	

No pathology of TB

-

4 (100.0)

According to the multivariate analysis, it is estimated that the risk of hospital staff presenting with TST conversion is eight times higher (95% CI: 2.14 to 30.74) if they present with diabetes mellitus and nine times higher (95% CI: 1.13 to 78.46) if they present no previous history of pulmonary disease.

In relation to treatment: 16 (48.5%) completed the treatment, 12 (36.4%) defaulted and 5 (15.1%) refused treatment. Adverse reactions were reported in 5 (17.9%) staff members who initiated treatment, three of whom presented elevated levels of transaminases, one nausea and one headaches. All patients who experienced adverse reactions discontinued their treatment within the first three months of taking isoniazid.

DISCUSSION:

The prevalence of recent TST conversion encountered in the hospital staff evaluated in the present study was 16.7%. It was observed that in four Brazilian hospitals in different regions with a high incidence of TB there was a conversion rate of 10.7 per 1000 person-months.⁶ The prevalence was 12% amongst Brazilian medical students⁷ and 4% in African countries.^{7, 8} In a study at a Spanish hospital, a frequency of 23.6% was observed.⁹ These results demonstrate that regardless of location, or whether the country has a high or low socioeconomic status, LTBI is present, and therefore there is a constant need for research into LTBI within this at-risk population. It should be noted that lower TST conversion rates are observed in hospitals that have applied TB control measures including TST.¹⁰ In a Brazilian research study, TST conversion rates were twice as high in hospitals with no TB infection control measures when compared with hospitals that had adopted some measures of infection control.⁶

Our study population was predominantly female, as demonstrated in previous research carried out with staff from within in a hospital environment.⁹ However, in a referral hospital for TB patients in Londrina, a study demonstrated that 51.8% of cases were male,⁴ which coincides with the higher incidence of active TB amongst men.² It is possible that the differences encountered were either due to the fact that the population of hospital staff

evaluated in this study was predominantly female, or that females generally demonstrate greater concern regarding their state of health, as described in the literature.¹¹

With regard to the sociodemographic characteristics, the highest mean age was associated with TST conversion. Another study discovered a mean age of 31.6 in participants,⁹ with no significant association with a ∇ TST ≥ 10 mm, similar to that found in China (31.4 years).¹² This may reflect the different ages of professionals in the different hospitals evaluated.

No association was observed between TST conversion rates and variables related to either the workplace or profession. In a study conducted in three Brazilian states, independent risk factors for TST conversion were exposure to TB and working as a nurse.⁶ In 2013, Casas et al revealed a higher prevalence of TST conversion in at-risk workers, regardless of their profession.⁹ In a tertiary hospital with no preventive measures against TB we discovered a prevalence of 4% of TST conversion in medical students⁸, all of whom had been in contact with pneumology patients and, therefore, at a higher risk of contact with TB patients. These results possibly indicate that other factors may be associated with TST conversion, thereby requiring further follow-up studies with a larger number of participants.

In the multivariate analysis, diabetes mellitus was associated with a higher risk of TST conversion, which coincides with studies performed in the general population, and not specifically in a hospital environment.^{13,14} Diabetes mellitus had a well-defined association with the TST result, and the risk for patients with this comorbidity to develop TB has been described as being two to eight times higher than that of non-diabetic patients.¹⁵⁻¹⁸ Although someone with diabetes is predisposed to several types of infection, especially TB, no justification has been discovered for the fact that TB is so common amongst diabetics. Consequently, we may speculate herein that this is also justification for a greater risk of LTBI amongst those with diabetes.

One contradictory finding of this study was the association of TST conversion with the absence of previous pulmonary disease. Studies by other authors in a population of hospital staff have not encountered such an association, in fact, they describe a greater predisposition to TB in these patients. Chronic obstructive pulmonary disease has been described as a predisposing factor for active TB^{19,20} and some of these risks may be attributed to the use of systemic corticosteroids and smoking.¹⁵

Adherence to prolonged therapy is a major challenge for the treatment of LTBI.²¹ Treatment completion rates range from 19 to 96% according to different population groups, access to treatment and indirect costs to the individual.²² Our research revealed treatment

completion in less than half of the employees, which is alarming data and coincidences with other studies.^{23,24} Such individuals are potential cases for developing active TB, especially if they present with immunosuppression. It should be emphasized that monthly clinical monitoring was conducted for treatment follow-up, and after 12 months, there were no cases of active TB. It is possible that the absence of symptoms in LTBI favors non-adherence to treatment.

One definite cause of non-adherence to treatment is the prolonged period recommended for taking H, in addition to the possible adverse effects resulting from its use.^{23,24} In Brazil, the duration of LTBI treatment has recently been extended to nine months of H.⁵ This may adversely interfere with treatment adherence, since studies have demonstrated that the quantity of tablets and the time of treatment corroborate for higher adherence rates.^{22,25-28} In other countries, the use of therapeutic regimens for shorter periods is well documented, some with drug association, which has increased the rate of treatment completion.^{21,25-28} The high percentage of abandonment of the therapeutic regimen amongst hospital staff (36.4%) encountered in this study may also demonstrate the lack of knowledge regarding the real need for treatment and its possible consequences, with emphasis on the development of multidrug resistant bacteria.

Lopes et al. observed only 2.2% of non-adherence to treatment for LTBI in candidates when using anti-TNF-alpha drugs.²⁹ Lower default rates are described in this population, possibly because of being aware of the need for LTBI treatment due to the increased risk of developing active TB. In the present study, we observed no indication of LTBI treatment due to immunosuppression.

In this study, 17.9% of the participants reported adverse effects (elevated levels of transaminases, nausea and headache) and were the cause of abandoning the treatment. This prevalence still occurred even though the importance had been stressed in frequent medical consultations on the correct number of doses for treatment. The joint effort on the part of the health unit is essential for increasing the chances of treatment success, since the risk of interruption occurs in situations where there is greater individual and social vulnerability.

Adverse effects resulting from hepatotoxicity with H, mainly in the treatment of LTBI are rare, 10-20% are asymptomatic elevated transaminases and only 0.1% represents clinical hepatitis. The risk of hepatotoxicity increases both with age and a history of alcoholism.^{21,24} Treatment should be discontinued in symptomatic patients with levels three times higher than normal or in asymptomatic patients with levels five times higher than normal.^{21,22} In our

study, three people presented with elevated levels of transaminases, and it was recommended that one should discontinue treatment.

In the US and Canada, refusal to undergo treatment for LTBI was discovered in 15.7% of staff, and males were associated with the completion of treatment, while drug use and concern regarding side effects were strongly associated with non-completion of treatment.²³ Another study described how women on LTBI treatment were more likely to discontinue medication because of possible adverse effects.³⁰ It was observed in the present study that 15.2% of participants refused to initiate H, 80% of whom were female. However, they did not report the reason for refusing treatment. If we discovered difficulties amongst hospital staff, these may prove to be even greater within the general population. In a Korean hospital, when staff were excluded from the population analyzed, there was a much higher frequency (47.7%) of refusing treatment.²⁸ This may demonstrate the difficulty in raising people's awareness of the need for treatment for a symptom-free infection.

These findings indicate the need to implant diagnostic screening and supervised treatment of LTBI in hospital staff who are referred for TB treatment, especially in newly admitted patients. It is considered of importance to employ training strategies, always seeking to know the factors involved in non-adherence or abandonment of treatment.

CONCLUSION:

The objective of reducing the prevalence of TB requires the identification and treatment of LTBI, especially when directed towards individuals who are at high risk of acquiring active TB. The findings of a high frequency of TST conversion combined with the high number of staff who did not complete the therapeutic regimen perpetuate the risk of this population to develop active TB.

We observed a significant association of TST conversion in staff at this hospital with a higher mean age and diabetes mellitus. Interestingly, there was also an association with the absence of pulmonary disease. The adverse reactions reported were elevated levels of transaminases, nausea and headache.

ACKNOWLEDGEMENTS:

The authors would like to express their thanks to all the professionals involved in the study. There were no conflicts of interest or funding.

REFERENCES

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasil Livre da Tuberculose. Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
4. Dessunti EM, Meier DAP, Donath BC, Costa AANF, Guariente MHDM. Infecção Latente de Tuberculose: adesão ao tratamento e evolução dos casos. *Rev enferm UERJ*. 2013; 21: 711-7.
5. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. Volume 2. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
6. Roth VR, Garret DO, Laserson KF, Starling CE, Kristki AL, Medeiros EAS, et al. A multicenter evaluation of tuberculin test positivity and conversion among health care workers in Brazilian hospitals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9(12): 1335-42.
7. Silva VM, Cunha AJ, Kritski AL. Tuberculin skin test conversion among medical students at a teaching hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23: 591-4.
8. Toujani S, Cherif J, Mjid M, Hedhli A, Quahchy Y, Beji M. Evaluation of tuberculin skin test positivity and early tuberculin conversion among medical intern trainees in Tunisia. *Tanaffos*. 2017; 16(2): 149-56.
9. Casas I, Esteve M, Guerola R, Garcia-Olivé I, Roldan-Merino J, Martinez-Rivera C. Incidence of tuberculosis infection among healthcare workers: Risk factors and a 20-year evolution. *Respir Med*. 2013; 107: 601-7.
10. Khawcharoenporn T, Apisarnthanarak A, Sungkanuparph S, Woeltje KF, Fraser VJ. Tuberculin skin test and isoniazid prophylaxis among health care workers in high tuberculosis prevalence areas. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011; 15(1): 14-23.
11. Gomes R, Moreira MCN, Nascimento EF, Rebello LEFS, Couto MT, Schraiber LB. Os homens não vêm! Ausência e/ou invisibilidade masculina na atenção primária. *Cien Saude Colet*. 2011; 16(Supl. 1): 983-92.
12. Zhou F, Zhang L, Gao L, Hao Y, Zhao X, Liu J, et al. Latent tuberculosis infection and occupational protection among health care workers in two types of public hospitals in China.

Plos One (Online). 2014(acesso em 2017 dez 10); 9(8):8. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0104673>

13. Lee M, Huang Y, Kuo Y, Luo C, Shih Y, Shu C, et al. Diabetes Mellitus and Latent Tuberculosis Infection: A Systemic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2017 March 15; 64(6): 719-27.

14. Hensel RL, Kempker RR, Tapia J, Oladele A, Blumberg HM, Magee MJ. Increased risk of latent tuberculous infection among persons with pre-diabetes and diabetes mellitus. Int J Tuberc Lung Dis. 2016 jan; 20 (1): 71-8.

15. Horsburgh C, von Reyn CF, Baron EL. Epidemiology of tuberculosis. UpToDate (Online). 2017 nov 30. (acesso em 2017 dez 20). Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-tuberculosis>

16. Yoon YS, Jung JW, Jeon EJ, Seo H, Ryu YJ, Yim JJ, et al. The effect of diabetes control status on treatment response in pulmonary tuberculosis: a prospective study. Thorax. 2017 Mar; 72(3): 263-70.

17. Abreu RG, Sousa AIA, Oliveira MRF, Sanchez MN. Tuberculose e diabetes: relacionamento probabilístico de base de dados para o estudo da associação entre ambas doenças. Epidemiol. Serv. Saúde. 2017 abr-jun; 26(2): 359-68.

18. Seiscento M. Tuberculose em situações especiais: HIV, Diabetes Mellitus e Insuficiência Renal. Pulmão RJ. 2012; 21(1): 23-6.

19. Inghammar M, Ekblom A, Engström G, Ljungberg B, Romanus V, Löfdahl C, et al. COPD and the Risk of Tuberculosis - A Population-Based Cohort Study. PLOS ONE (Online). 2010; 5(4):10138. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0010138&type=printable>

20. Lee C, Lee M, Shu C, Lim C, Wang J, Lee L, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study. BMC Infect Dis. 2013, 13: 194-204.

21. Horsburgh CR, Von Reyn CF, Baron EL. Treatment of latent tuberculosis in HIV-uninfected adults. UpToDate (Online). 2017 nov 27. (acesso em 2017 dez 20). Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-latent-tuberculosis-infection-in-hiv-uninfected-adults>

22. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. The End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2015.

23. Hirsh-Moverman Y, Sherstha-Kuwahara R, Bethel J, Blumberg HM, Venkatappa TT. Latent tuberculous infection in the United States and Canada: who completes treatment and why? Int J Tuberc Lung Dis. 2015; 19(1): 31-8.

24. Temoteo RCA, Luna FDT, LacerdaSNB, Andrade AN, Souza MNA, Figueiredo TNRM. Recommendations and effectiveness of chemoprophylaxis of latente infection by *Mycobacterium tuberculosis*. J Nurs UFPE on Line. 2015 (acesso em 2017 dez 20); 9 (9):

9983-93.

Disponível

em:

<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/10797>

25. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Quach P, et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. *BMC Infect Dis.* 2017; 17: 265-75.
26. Erkens CGM, Slump E, Verhagem M, Schmmel H, Vries G, Cobelens F, et al. Monitoring latent tuberculosis infection diagnosis and management in the Netherlands. *Eur Respir J.* 2016; 47: 1492-1501.
27. Park SH, Lee SJ, Cho YJ, Jeong YY, Kim HC, Lee JD, et al. A prospective cohort study of latent tuberculosis in adult close contacts of active pulmonary tuberculosis patients in Korea. *Korean J Intern Med.* 2016; 31(3): 517-24.
28. Tang P, Johnston J. Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2017; 9(4): 371-9.
29. Lopes DMA, Pinheiro VGF, Monteiro HSA, Queiroz JAN, Madeira LS, Lopes MMA. Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente em pacientes com doenças inflamatórias crônicas e uso de imunobiológicos inibidores do TNF-alfa. *J Bras Pneumol.* 2011; 37(3): 308-16.
30. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008; 12: 1235-54.

ANEXO A - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

HOSPITAL OTÁVIO DE
FREITAS/ SES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE LATENTE ENTRE OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM

Pesquisador: Liany Barros Ribeiro Accioly

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 22440813.0.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 499.557

Data da Relatoria: 18/12/2013

Apresentação do Projeto:

PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE LATENTE ENTRE OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM PERNAMBUCO.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar a prevalência e os fatores associados à tuberculose latente entre os profissionais de saúde em hospital de referência em pneumologia em Pernambuco no período de janeiro 2014 a dezembro 2015.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo em si não trará risco de vida aos participantes. Os riscos que podem existir são os de uma coleta comum de sangue, como hematoma (mancha roxa) e dor no local da punção, e mais raramente, tromboflebite, que é uma infecção no vaso do local da punção. As reações que podem ocorrer devido ao PPD são passageiras e incluem: reações alérgicas, formação de bolhas ou necrose (ferida) no local da aplicação, sendo que estas reações são raras. Caso ocorram deve comunicar imediatamente ao médico responsável pela pesquisa para que seja feito o tratamento adequado neste hospital.

Endereço: Rua Aprígio Guimarães S/N

Bairro: Tejupó

CEP: 50.920-840

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (813)162-6576

Fax: (813)162-9632

E-mail: cephof@yahoo.com.br

HOSPITAL OTÁVIO DE FREITAS/ SES



Continuação do Parecer: 496.557

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A principal vantagem da participação no estudo será que, através desse estudo será possível saber se o participante tem infecção tuberculosa que ainda não se manifestou e assim, poderá receber o tratamento adequadamente. Estes dados serão úteis não só para você, as autoridades de saúde e o pesquisador responsável.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Encontram-se dentro dos critérios aceitos por este comitê.

Recomendações:

Que a pesquisa em tela seja desenvolvida de acordo com o proposto pela mesma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RECIFE, 18 de Dezembro de 2013

Assinador por:

José Alexandre de Andrade Ferreira
(Coordenador)

15/02/2018

Andamento do Projeto

 Andamento do projeto - CAAE - 0031.0.344.000-11
**Título do Projeto de Pesquisa**

Infecções pulmonares fúngicas em pacientes com HIV/AIDS internados na enfermaria de infectologia do Hospital das Clínicas da UFPE: estudo descritivo

Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	20/01/2011 11:22:08	08/02/2011 09:15:26		

Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	20/01/2011 11:22:08	Folha de Rosto	0031.0.344.000-11	CEP
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	12/01/2011 12:54:59	Folha de Rosto	FR397251	Pesquisador
3 - Envio do Protocolo Aprovado para CONEP	08/02/2011 09:15:26	Folha de Rosto	0.02.02.11	CONEP
4 - Aguardando Protocolo chegar na CONEP	08/02/2011 09:15:26	Folha de Rosto	0.02.02.11	CONEP

 Voltar