



RECOMENDAÇÕES E EFETIVIDADE DA QUIMIOPROFILAXIA DA INFECÇÃO LATENTE PELO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

RECOMMENDATIONS AND EFFECTIVENESS OF CHEMOPROPHYLAXIS OF LATENT INFECTION BY MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

RECOMENDACIONES Y LA EFICACIA DE LA QUIMIOPROFILAXIS DE LA INFECCIÓN LATENTE POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Rayla Cristina de Abreu Temoteo¹, Fernanda Darliane Tavares de Luna², Sheylla Nadjane Batista Lacerda³, Ankilma do Nascimento Andrade⁴, Milena Nunes Alves de Sousa⁵, Tânia Maria Ribeiro Monteiro de Figueiredo⁶

RESUMO

Objetivo: identificar a recomendação e a efetividade do tratamento da Infecção Latente pelo Mycobacterium tuberculosis (ILT) conforme estudos nacionais e internacionais. **Método:** estudo descritivo, exploratório com abordagem quantitativa, com etapas pré-determinadas, com buscas na LILACS, MEDLINE e IBECs. **Resultados:** a quimioprofilaxia é recomendada no Brasil e em outros países, contudo, em alguns países, sua realização não se limita ao uso restrito da isoniazida, como no Brasil, mas sim da rifampicina isolada, ou associando-as, e em menor tempo de duração de tratamento, geralmente três meses. **Conclusão:** diante de tantos resultados favoráveis ao uso da quimioprofilaxia antituberculose, não se justifica a não implementação desta terapêutica por parte dos profissionais trabalhadores de serviços de tuberculose no Brasil, tendo em vista que pouco se tem de relato ou de registro acerca desta terapêutica nas Unidades de Saúde brasileiras. **Descritores:** Atenção Primária à Saúde; Quimioprofilaxia; Tuberculose Latente.

ABSTRACT

Objective: identifying the recommendation and the effectiveness of the treatment of Latent Infection by Mycobacterium tuberculosis (LTBI) according to national and international studies. **Method:** a descriptive, exploratory study of a quantitative approach with predetermined stages, with searches in LILACS, MEDLINE and IBECs. **Results:** chemoprophylaxis is recommended in Brazil and other countries; however, in some countries, its achievement is not limited to the restricted use of isoniazid, as in Brazil, but isolated rifampin, or associating them with and in shorter treatment duration, usually three months. **Conclusion:** given so many favorable results to the use of anti-tuberculosis chemoprophylaxis does not justify the non-implementation of this therapy from the part of professionals tuberculosis service workers in Brazil, considering that there has been little reporting or record about this therapy in Brazilian Health Units. **Descriptors:** Primary Health Care; Chemoprophylaxis; Latent Tuberculosis.

RESUMEN

Objetivo: identificar la recomendación y la eficacia del tratamiento de la Infección Latente por el Mycobacterium tuberculosis (ITL) como estudios nacionales e internacionales. **Método:** este es un estudio descriptivo, exploratorio con enfoque cuantitativo con medidas predeterminadas, con búsquedas en LILACS, MEDLINE y IBECs. **Resultados:** la quimioprofilaxis se recomienda en Brasil y otros países, sin embargo, en algunos países, su logro no se limita al uso restringido de la isoniazida, como en Brasil, pero aislada rifampicina, o asociarse con, y más corto la duración del tratamiento, por lo general tres meses. **Conclusión:** en frente de tantos resultados favorables al uso de la quimioprofilaxis contra la tuberculosis no se justifica la no aplicación de esta terapia de la parte de los profesionales trabajadores de los servicios de la tuberculosis en Brasil, teniendo en cuenta que ha habido pocos informes o registro acerca de esta terapia en las Unidades de Salud de Brasil. **Descritores:** Atención Primaria de Salud; Quimioprofilaxis; Tuberculosis Latente.

¹Enfermeira, Mestranda, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública/PPGSP, Universidade Estadual da Paraíba/UEPB. Campina Grande (PB), Brasil. E-mail: rayrlacz@hotmail.com; ²Enfermeira, Mestranda, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública/PPGSP, Universidade Estadual da Paraíba/UEPB. Campina Grande (PB), Brasil. E-mail: fernandartiane@hotmail.com; ³Licenciada em Ciências, Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/PPGCS, Faculdade de Medicina do ACB/FMABC. São Paulo (SP), Brasil. E-mail: sheyllabatista@bol.com.br; ⁴Enfermeira, Professora Mestre, Curso de Enfermagem, Faculdade Santa Maria/FSM, Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/PPGCS. Faculdade de Medicina do ACB/FMABC. São Paulo (SP), Brasil. E-mail: ankilmar@hotmail.com; ⁵Enfermeira, Professora Mestre, Curso de Enfermagem, Faculdade Santa Maria/FSM, Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde/PPGPS, Universidade de Franca/UNIFRAN. Franca (SP), Brasil. E-mail: minualsa@hotmail.com; ⁶Enfermeira, Professora Doutora (Pós-Doutora), Universidade Estadual da Paraíba/UEPB. Campina Grande (PB), E-mail: taniaribeiro_2@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa, causada pela bactéria, *Mycobacterium tuberculosis*, a qual afeta principalmente os pulmões, contudo, também pode acometer outros órgãos do corpo, como ossos, rins e meninges. Embora seja conhecida há séculos, ainda atende aos critérios de priorização de um agravo em saúde pública, os quais são: grande magnitude, transcendência e vulnerabilidade.¹ Muito embora, nas duas últimas décadas, o número de ocorrências da TB no Brasil venha caindo lenta, mas firmemente, passando de 51,4 casos por 100.000 pessoas-ano, em 1990, para 38,2 casos por 100.000 pessoas-ano, em 2007, bem como a mortalidade, que de 3,6 mortes por 100.000 pessoas-ano passou para 1,4 mortes por 100.000 pessoas-ano, ainda é preocupante, visto que no país há grandes diferenças regionais quanto à incidência e mortalidade em decorrência da doença no Brasil.²⁻⁴

Apesar de já existirem recursos tecnológicos e medidas para a prevenção e controle da TB, estratégias inovadoras e eficazes como a estratégia DOTS, do inglês Directly Observed Treatment Short-course (DOTS), o financiamento e envolvimento político nesse âmbito são precários, não havendo ainda perspectiva de obter, em futuro próximo, sua eliminação como problema de saúde pública, a não ser que novas vacinas ou medicamentos sejam desenvolvidos. O Tratamento Diretamente Observado (TDO) para TB é um dos principais pontos da estratégia DOTS para fortalecer a adesão ao mesmo, bem como prevenir a resistência medicamentosa, e consequente alcance da meta de redução do abandono do tratamento (menor que 5%) e aumento na incidência de cura (85% dos doentes).¹

Considerando que a prevenção da resistência medicamentosa adquirida depende da rápida identificação do caso e de um cuidado efetivo, o tratamento padronizado e a oferta de medicamentos gratuitos aos pacientes são fundamentais para evitar o desenvolvimento dessa resistência. No Brasil, a Multidroga Resistência (MDR) parece estar fortemente associada com o retratamento, provavelmente devido à irregularidade ou ao abandono do tratamento por parte dos pacientes.⁶

De todos os indivíduos com TB no Brasil, estima-se que 6,0% são infectados por cepas resistentes à isoniazida (H) e que 1,4% são infectados por cepas resistentes tanto à isoniazida quanto à rifampicina (R).⁵⁻⁷

A Infecção Latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) ocorre posteriormente a primo-infecção e anteriormente ao aparecimento da doença (TB ativa) em um indivíduo infectado e PPD + (Purified Protein Derivative), depois de descartar a presença de doença ativa. O tratamento da ILTB com isoniazida (H) na dose de 5mg/Kg a 10mg/Kg de peso até a dose máxima de 300mg/dia, por um período mínimo de 6 (seis) meses reduz em 60% a 90% o risco de adoecimento, o que varia de acordo com o nível de adesão ao tratamento. Sendo mais relevante, a quantidade de doses tomadas do que o tempo de tratamento, existem ainda evidências de que o uso por nove meses protege mais do que o uso por seis meses. Entretanto, é fundamental enfatizar que TB doença ativa deve ser afastada com rigor antes de ser iniciado o tratamento da ILTB. O risco maior de adoecimento ocorre em crianças, adolescentes e pessoas recentemente infectadas com imunidade celular deprimida.

Por conseguinte, na tentativa de impedir o adoecimento, a prevenção da ILTB com H em recém-nascidos (quimioprofilaxia primária), e o tratamento da ILTB em crianças, adolescentes e adultos (quimioprofilaxia secundária) coabitantes de caso índice bacilífero é recomendado no Brasil. Os critérios para a terapêutica são bem definidos, variando de acordo com a idade e as comorbidades que aumentam o risco de desenvolvimento da TB ativa (isto é, infecção por HIV, diabetes, uso de corticóides, entre outros). Apesar disto, ainda não é possível fazer uma avaliação sobre em que medida essa recomendação está sendo implantada e sobre seus impactos no controle da TB, nas taxas de finalização do tratamento e na ocorrência de eventos adversos, por ter sido implementada apenas em 2009, no Brasil.⁸

O combate à TB é inserido como um dos Objetivos do Desenvolvimento do Milênio (ODM 6), juntamente com o HIV/AIDS, malária, entre outras doenças. Como resultados já foram alcançados: a prevalência do HIV permanecendo baixa (<0,5%) desde 2000; erradicação quase por completo das doenças imunopreveníveis (poliomielite, sarampo, difteria), diarreia e doença de Chagas; sucesso parcial no controle da malária, hepatite A e B, TB e esquistossomose; insucesso no controle da dengue e da leishmaniose visceral (dados extraídos do United Nations Development Programme (UNDP) Brasil, Banco Mundial).⁹

Devido ao fato de existirem poucos estudos brasileiros sobre a temática, sentiu-se a necessidade de buscar na literatura

estrangeira subsídio necessário para sintetizar o conhecimento e experiências que se tem até o presente momento sobre o tratamento da ILTB, no intuito de aplicar os resultados na prática. Diante do exposto, este artigo objetivou identificar a recomendação e a efetividade do tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* conforme estudos nacionais e internacionais.

MÉTODO

Estudo descritivo, exploratório com abordagem quantitativa, com etapas pré-determinadas. Foram definidos a escolha do tema, a questão norteadora da pesquisa, relacionada com a efetividade da quimioprofilaxia para TB, os objetivos, os Descritores Controlados (DeCS) em Ciências da Saúde, critérios de inclusão e exclusão, identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados, categorização dos estudos selecionados, análise e interpretação dos resultados e por último apresentação da revisão síntese do conhecimento. Portanto, indagou-se: a quimioprofilaxia anti-tuberculose está sendo recomendada e efetiva na prevenção da TB?

A busca foi iniciada no mês de novembro de 2012 na Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) contemplando as bases de dados da Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Index Medicus Eletrônico da National Library of Medicine (MEDLINE) e o Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde (IBECS). Para tanto, os DeCS utilizados e a associação entre ambos foram: tuberculose and quimioprofilaxia, tuberculose

latente and quimioprofilaxia; e tuberculose latente and atenção primária à saúde, em todos os índices, por assunto e por título.

Como critérios de inclusão definiram-se: resumos apenas de artigos em português, inglês e espanhol, disponíveis gratuitamente nas referidas bases de dados, sem predeterminar datas, tendo em vista a escassez de publicações que abordam a temática, bem como para se estabelecer uma base comparativa da efetividade da quimioprofilaxia antes da adoção das novas diretrizes. Foram excluídos do processo investigativo monografias, dissertações e teses; material não convencional, de congressos, aulas ou conferências, de recursos educacionais abertos, documentos de projetos; bem como os resumos que não abordavam ou não referiam à quimioprofilaxia para TB, temática proposta.

As buscas foram realizadas pelas autoras e para a pré-seleção dos resumos encontrados foi realizada uma análise coletiva pelas mesmas de todos os resumos disponíveis para categorização dos estudos. Posteriormente, foram criadas tabelas com o intuito de organizar os artigos obtidos em cada base e as publicações duplicadas foram eliminadas de uma delas, pois foi possível perceber que os artigos encontrados na busca por assunto, já haviam sido contemplados na busca por todos os índices, bem como, alguns artigos se repetiam quando foram modificados os descritores.

Descritores	Completo	Resumos	Total
Tuberculose and quimioprofilaxia	18	96	114
Tuberculose latente and quimioprofilaxia	04	04	08
Tuberculose latente and atenção primária à saúde	02	04	06
TOTAL	24	104	128

Figura 1. Relação de descritores utilizados nas buscas na BVS e resultado total da pesquisa por artigos completos e os disponíveis apenas em resumo nas referidas bases de dados.

Após a pré-seleção dos artigos, por meio da leitura flutuante dos resumos, uma segunda análise foi efetivada. Neste momento, leitura minuciosa das publicações pré-selecionadas foi executada objetivando decidir a inclusão e a exclusão das produções catalogadas de acordo com os critérios preestabelecidos. Nesta etapa, o trabalho foi realizado por dois pares de revisores independentes.

Deste modo, a matriz de análise fora usada para avaliação dos resumos a serem incluídos, pois se trata de um instrumento específico para concatenação dos dados, o qual contemplou título do artigo, autores, país, ano, nome do periódico, objetivos, metodologia, intervenções, público-alvo e

considerações sobre a efetividade e recomendação da quimioprofilaxia para TB.

Para a elaboração dos resultados, foram realizadas as seguintes etapas: identificação dos resumos que respondessem à questão norteadora, número de resumos relacionados ao tema por ano de publicação, tipo de metodologia adotada e as intervenções descritas no estudo. A análise quantitativa consta de determinações de frequência e percentual dos resultados compilados a partir da matriz de análise.

RESULTADOS

Seguindo as estratégias definidas, a busca resultou em 128 (cento e vinte e oito) resumos de artigos. Foram encontrados e avaliados 35 (trinta e cinco) resumos no LILACS, 80 (oitenta) no MEDLINE e 13 (treze) no IBICS. Dessas publicações, foram selecionados 08 (oito) resumos na base latino-americana, 21 (vinte e um) resumos na MEDLINE e 07 (sete) produções no IBICS, após definidos os critérios de inclusão e exclusão, conforme demonstrado no quadro 02. A primeira análise verificou que 92 (noventa e

duas) publicações não estavam relacionadas especificamente com a questão norteadora ou não atendiam aos critérios de inclusão propostos restando, portanto, 36 (trinta e seis) resumos, os quais foram definitivamente considerados para o estudo.

Optou-se por aprofundar na análise das publicações que envolviam a recomendação e efetividade da quimioprofilaxia para TB, por ser esse o maior enfoque do estudo, tendo 33 (trinta e três) dos resumos recomendando e relatando a efetividade da quimioprevenção anti-TB.

Publicações / Base de dados	Publicações avaliadas	Publicações selecionadas
LILACS	35	08
MEDLINE	80	21
IBICS	13	07
TOTAL	128	36

Figura 2. Análise quantitativa das publicações (resumos) avaliadas e selecionadas de acordo com as bases de dados e critérios de inclusão e exclusão.

Pode-se perceber que 77,8% (n=28) dos resumos são provenientes de bases internacionais, o que evidencia uma porcentagem bem menor em comparação aos resumos latino-americanos, ou seja, 22,2% (n=08). Considerando a distribuição das produções, de acordo com o ano de publicação nas referidas bases, sendo 17 (dezessete) deles a partir de 2009 (ano de implantação do tratamento para ILTB no Brasil) e os 19 (dezenove) restantes anteriores a 2009. Portanto, cinco publicações foram do ano de 2012, cinco referentes a 2011, seis referentes a 2010 e apenas uma em 2009, quatro publicações em 2007, uma em 2005, duas em 2004, duas em 2002, três em 2000, duas em 1998 e 1997, cada e três em 1996.

Conforme período de publicação constata-se que existe atualidade no aporte teórico encontrado, haja vista, 58,3% (n=21) terem sido publicados de 2007-2012.

Tipo de estudo	Quantidade
Não especificados	15
Ensaio clínico controlado	09
Revisões da literatura	04
Estudos de incidência	03
Relatos de casos	03
Estudos de prevalência	01
Caso controle	01
TOTAL	36

Figura 3. Distribuição dos artigos quanto à classificação do tipo de estudo, conforme base de dados

Como mostra a Figura 3, não foi observado um número (n=04) significativo de produções do tipo revisão, ocorrendo exemplos de todas as classificações, sendo que as demais (n=32) apresentaram métodos diversos, em variadas áreas de atuação, principalmente na área do profissional médico. Destes, 15 (quinze) foram

classificados pela base de dados como não especificados, 09 (nove) como ensaios clínicos controlados, 03 (três) como estudos de incidência, 03 (três) como relatos de casos, 01 (um) como estudo de prevalência e apenas 01 (um) como caso controle.

Público-alvo do estudo	N	%
População jovem (crianças e adolescentes)	09	25
Associação TB/HIV	07	19,4
População em geral (sem especificações)	05	13,8
Associação TB/Artrite reumatóide ou psoriática	04	11,1
Contatos de casos de TB	03	8,3
Profissionais da saúde	02	5,6
Presidiários	02	5,6
Associação TB/diabetes mellitus	01	2,8
Indígenas	01	2,8
Universitários	01	2,8
Imigrantes	01	2,8
TOTAL	36	100

Figura 4. Distribuição dos artigos quanto à população abordada nos estudos

Em relação aos participantes dos estudos, 25% (n=09) das publicações abordaram a população mais jovem, com especial atenção para as crianças e adolescentes. Foi evidenciado um número de 19,4% (n=07) de publicações associando o HIV com a importância da realização da quimioprevenção de TB. Em 8,3% (n=03) dos trabalhos são retratados os contatos de casos de TB. Em 5,6% (n=02) dos resumos foi abordada a realização da quimioprofilaxia em profissionais da saúde. Estudos que relatam associação de artrite, ou reumatoide (AR) ou psoriásica (AP) com a realização da

quimioprofilaxia anti-TB também foram encontrados entre a amostra de resumos, com representação de 11,1% (n=04), sendo 8,3% (n=03) de AR e apenas 2,8% (n=01) de AP. Como também foram encontrados 5,6% (n=02) dos estudos referindo-se à população presidiária. E representados por 2,8% (n=01) das publicações, cada: sugere-se a prevenção do desenvolvimento da TB pulmonar entre pessoas com diabetes mellitus; populações indígenas; imigrantes; universitários. Os demais artigos, 13,8% (n=05) retratam da população em geral, sem especificações.

Autores	Recomendações
1) Jave; Llanos-Tejada (2010)	São necessárias medidas que ampliem a utilização da quimioprofilaxia a grupos de riscos (diabetes, insuficiência renal, pneumoconiose, profissionais da saúde recém-infectados, usuários de corticosteróides e imunomoduladores, transplantados, entre outros) que não fazem uso da quimioprofilaxia ou em alguns países, com uso restrito a essa terapêutica.
2) David; Santat'anna; MarqueS (2000)	É segura a realização da quimioprofilaxia em pessoas com HIV, após comprovação de que apenas a persistência de fatores de risco para exposição à TB está estatisticamente associada com o desenvolvimento da doença, sugerindo reinfecção como a principal causa de TB após a profilaxia com H, sendo recomendada mesmo após o início da terapia anti retroviral (TARV).
1) Casado et al., (2002)	
2) Kufa et al. (2012)	
3) Alaei; Alaei; Mansouri (2002)	
1) López; Compain; Sarabia (2011)	Considera-se extremamente necessário que medidas de saúde preventivas sejam tomadas para evitar infecções crônicas latentes como a TB, durante o tratamento com agentes biológicos, sendo considerada segura e eficaz a quimioprofilaxia.
2) Xie; Wen; Yin (2009)	
1) Teruel; Castilla; Hueto (2007)	Aproximadamente metade dos casos de TB ativa que são diagnosticados já tiveram contato com pacientes de TB bacilífera ou então que já tem uma elevada predisposição pessoal para desenvolver a doença. A quimioprofilaxia é uma das chaves para avançar na prevenção e no controle da TB, juntamente com a obtenção de um diagnóstico precoce e um tratamento eficaz dos doentes.
1) Nettleman; Geerdes; Roy (1997)	A prova tuberculínica é custo-eficaz e deve ser parte integrante de qualquer programa de controle de TB, que juntamente com a isoniazida profilática (quando indicada) pode mais do que triplicar o benefício da prevenção.
1) Rodriguez; Palácio (2012)	A quimioprofilaxia com H isolada, por 6-9 meses, é considerado o esquema mais estudado e o mais eficaz no combate ao adocimento pela TB até o momento.
Pericas Bosch (2011)	Os riscos de hepatotoxicidade à isoniazida, principalmente, no tratamento da ILTB são raros, porém aumentam com a idade, presença de doença hepática e consumo de álcool, de modo que o tratamento da ILTB é estreitado (recomendado acompanhamento rigoroso) a partir dos 35 anos, exceto em casos de HIV, quando os benefícios são superiores aos riscos. As crianças não precisam de testes hepáticos antes ou durante o tratamento, a menos que seja conhecida doença hepática prévia ou da presença de sinais de toxicidade.

Figura 5. Considerações a respeito dos resultados trazidos pela realização da quimioprofilaxia e recomendações a serem seguidas.

DISCUSSÃO

A população jovem, considerando crianças e adolescentes, recebe especial atenção nas publicações, o que pode ser entendido como uma tentativa de prevenção e traduzida como uma preocupação extra com essa faixa etária, tendo em vista que o diagnóstico e tratamento nesta população é mais demorado e requer acompanhamento minucioso, respectivamente.⁸⁻¹⁷

Sendo recomendada para as crianças isoniazida, 5 mg/kg/dia a 300 mg/dia, com uma duração de nove meses, apesar de que a terapia por seis meses confere proteção aceitável (69%) e facilita a conformidade. Portanto, para crianças com fatores de risco (família bacilífera, imunocomprometidos ou reinfecções recentes) recomenda-se um período de nove meses de terapia, já em infectados pelo HIV, um período de até 12 (doze) meses. Não é proveitoso alongar a terapia por mais de 12 (doze) meses, exceto em crianças PPD + que façam uso concomitante de corticóides ou imunossupressores e tratamento de infecção latente (TIL), quando o TIL deverá permanecer até o final do uso de imunossupressores. O TIL não é indicado em indivíduos PPD + que já foram tratados com tuberculostáticos, mesmo que o tratamento tenha sido inadequado ou incompleto.⁸

O diagnóstico em crianças é considerado como de difícil execução, mas refere à Prova Tuberculínica (PT) como ferramenta importante nesse diagnóstico quando associada ao exame radiológico e epidemiológico. Bem como, propostas internacionais recomendam expansão das indicações da quimioprofilaxia, com isso fazem-se necessárias medidas que ampliem sua utilização para grupos de riscos (diabetes, insuficiência renal, pneumoconiose, profissionais da saúde recém-infectados, usuários de corticosteróides e imunomoduladores, transplantados, entre outros) em países, como o Perú, onde seu uso é restrito.^{1,11,16}

O fardo da TB na infância reflete o nível de controle alcançado dentro da população adulta. As crianças raramente contribuem para a transmissão da doença, mas a doença é o resultado direto de transmissão contínua dentro da comunidade, o quer dizer que a doença está ativa na população adulta, quando do registro de casos infantis.¹⁵

A associação TB-HIV requer maior atenção em relação à realização da quimioprevenção de TB.¹⁸⁻²⁴ Apenas a persistência de fatores de risco para exposição à TB está

estatisticamente associada com o desenvolvimento da doença, sugerindo reinfecção como a principal causa de TB após a profilaxia com H.²⁵ Ainda foram relatadas recomendações de terapia preventiva de TB com H na redução da ocorrência de TB associada ao HIV, mesmo após o início da terapia anti retroviral (TARV), considerando a quimioprevenção de TB como essencial.^{18,23}

Considerando a associação de artrite com a realização da quimioprofilaxia anti-TB, pacientes com AR estão em maior risco de infecção em comparação com indivíduos saudáveis e o aumento desse risco pode estar associado com a doença de base, comorbidades e tratamento imunossupressor da AR. Considera-se extremamente necessário que medidas de saúde preventivas sejam tomadas para evitar infecções crônicas latentes como a TB e a hepatite B, durante o tratamento com agentes biológicos, sendo considerado seguro e eficaz realizar quimioprofilaxia anti-TB durante a terapia para esses tipos de artrite.²⁵⁻²⁸

Muito embora tenha sido relatado, porém caso único, isolado, o primeiro episódio de síndrome nefrótica induzida por H após início da quimioprofilaxia e o desenvolvimento de hepatite induzida por drogas, após a quimioprofilaxia com H, administrada antes do tratamento com um agente anti-TNFalfa, o qual também retratava o risco de ativação de TB latente com a administração de anti-TNFalfa de início e hepatotoxicidade provocada pelo tratamento de TB, relatando que o tratamento quimioprofilático deve ter um bom acompanhamento, pois pode causar efeitos não desejados.²⁶⁻²⁷

Considerando-se os contatos de casos de TB, metade dos casos de TB ativa diagnosticados tiveram contato com pacientes de TB bacilífera, ou então, já tem uma elevada predisposição pessoal para desenvolver a doença.²⁹ O programa de controle da TB da Alemanha, em 2005, já impedia que óbitos acontecessem nas idades mais jovens, sendo, desde essa época, considerado altamente seguro para reduzir a carga de TB em recém-convertidos adultos jovens e de meia-idade.³⁰ A terapia preventiva com H já era considerada eficaz no Japão, em 2000, com e sem ter base em teste tuberculínico, no entanto, os critérios de terapia preventiva dependiam, em muito, da probabilidade de nova infecção dos contatos de TB.³¹

A respeito da realização da quimioprofilaxia em profissionais da saúde, considera-se que a prova tuberculínica é custo-eficaz e que deve ser parte integrante

Temoteo RCA de, Luna FDT de, Lacerda SNB et al.

Recomendações e efetividade da Quimioprofilaxia...

de qualquer programa de controle de TB, que juntamente com a H profilática (quando indicada) pode mais do que triplicar o benefício da prevenção.³² Em outro estudo que compara o seguimento da quimioprofilaxia entre profissionais da saúde e funcionários de um hospital de Atlanta, mostrou que, do primeiro grupo, 74% completaram a profilaxia, enquanto, apenas, 48% do outro grupo, concluíram a profilaxia anti-TB.³³

Quando considerada a população presidiária, destaca-se que o melhor esquema para ser realizado no sistema prisional seria o 3HR (3 meses da associação isoniazida (H) e rifampicina (R)).²⁵

Sugere-se que a prevenção do desenvolvimento da TB pulmonar entre pessoas com diabetes mellitus pode ser possível por meio da quimioprofilaxia, considerando certa tendência ou relação entre as duas doenças e uma média de 15 (quinze) anos do diagnóstico da diabetes mellitus até o desenvolvimento da TB ativa.³⁵

Em pesquisa realizada em aldeia indígena, após seis meses da introdução da quimioprofilaxia em massa no grupo considerado de maior risco de adoecimento, nenhum caso positivo foi registrado e não ocorreu nenhum episódio de intolerância à H, que não fosse possível ser controlado na própria aldeia. No entanto, duas pessoas residentes em casas de pacientes bacilíferos que não se encontravam na aldeia por ocasião da ação de saúde que, portanto, não foram submetidas à quimioprofilaxia, retornaram, após três meses com baciloscopia de escarro positiva.³⁶

O efeito de uma intervenção cultural na adesão ao tratamento da ILTB em imigrantes latinos foi positivo, tendo clientes do grupo tomado um número significativamente maior de doses de H do que aqueles que não participaram da atividade.¹²

Foi referenciada também a população acadêmica, enfatizando que a TB ativa e o potencial para a doença generalizada existem nos campi universitários, sendo indicada a quimioprofilaxia em alunos com alto risco de infecção, a partir do resultado da PT.³⁷

Com relação à população em geral, quando os estudos não apresentaram especificações,³⁸⁻⁴² a detecção e o tratamento de pessoas com ILTB foi considerado como sendo uma das chaves para avançar na prevenção e no controle da TB, juntamente com a obtenção de um diagnóstico precoce e um tratamento efetivo dos doentes. Porém, a quimioprofilaxia não confere imunidade ao

paciente, tendo em vista que há probabilidade de uma nova infecção, caso a pessoa tenha contato com uma nova fonte infectante da doença.²⁹

Foi possível perceber que anteriormente a 2009 a quimioprofilaxia, no Brasil, era realizada de maneira diferente, pois o tempo de duração era maior (doze meses), e os critérios para realização da terapêutica em grupos de risco eram divergentes às recomendações atuais. Isso foi um ponto positivo e nos forneceu uma base comparativa.⁴²

Muito embora as recomendações do Ministério da Saúde fossem fáceis de seguir nos países industrializados, o uso disseminado da quimioprofilaxia em países em desenvolvimento continuava a ser problemático, porque: não se sabe qual a proporção de pacientes são mais propensos a ser re-infectados no final da terapia em países onde a TB é endêmica; é possível que os bacilos resistentes possam ser selecionados devido exclusão incompleta por meio da quimioprofilaxia realizada em pacientes com TB ativa no momento da inscrição; é difícil identificar portadores assintomáticos de *M. tuberculosis* no ato da matrícula; é duvidoso que todos os pacientes cumpram com o regime de tratamento que dura vários meses; o custo de um amplo programa de quimioprofilaxia, cujo benefício completo continua a ser avaliado, pode ser de difícil justificativa.²⁴

Em relação aos tipos de tratamentos para a ILTB, foi encontrada a quimioprofilaxia sendo realizada em outros países, como Espanha e África do Sul, não apenas com isoniazida (H), como é recomendado no Brasil, mas também com rifampicina (R) isolada, ou a associação de ambas, e em menor tempo de duração do tratamento. Estudo revelou a efetividade de ambas quimioprofilaxias, mas refere menores relatos de efeitos adversos nas associações e quando o tempo de tratamento é reduzido de 06 (seis) para 03 (três) meses. Embora o número de conclusões (melhor adesão) seja maior nas terapias de curta duração, a incidência de efeitos adversos é igual em ambas terapêuticas, bem como de tolerância e de segurança terapêutica. Consideraram a H durante 6-9 meses o esquema mais estudado e o mais eficaz no combate ao adoecimento pela TB.^{34,39,40}

A dose padrão de 5 a 10 mg/kg/dia tem mostrado proteção similar para períodos de tratamento de seis e doze meses. O risco de desenvolver hepatite foi menor que 1%, sendo recomendada sua utilização com

Temoteo RCA de, Luna FDT de, Lacerda SNB et al.

Recomendações e efetividade da Quimioprofilaxia...

acompanhamento nos indivíduos com idade superior a 35 anos e usuários de álcool⁴¹.

Por outro lado, em países como o Peru, a quimioprofilaxia para TB é indicada apenas para contatos de casos de TB menores de 20 anos de idade e/ou infectados pelo HIV, no entanto, os profissionais médicos vêm mostrando interesse e preocupação pela ampliação da cobertura da profilaxia para os outros grupos de risco no país.^{11,19}

Foi possível evidenciar 12,1% (n=06) dos artigos, relatando o descontínuo da profilaxia anti-TB por parte de alguns pacientes devido qualquer efeito adverso aos medicamentos, como intolerância gastrintestinal, alterações de transaminases, diminuição de glóbulos brancos, anafilaxia ou rash cutâneo.^{27,28,33,38,43}

No entanto, os efeitos adversos de hepatotoxicidade à H, principalmente, no tratamento da ILTB são raros, de 10-20% são elevações assintomáticas das transaminases e apenas 0,1% são hepatite clínica. O risco de hepatotoxicidade aumenta, logicamente, com a idade, presença de doença do fígado e consumo de álcool, de modo que o tratamento da infecção latente é estreitada (recomendado acompanhamento rigoroso) a partir dos 35 anos, exceto em casos de HIV, quando os benefícios são superiores aos riscos. As crianças não precisam de testes hepáticos antes ou durante o tratamnto, a menos que seja conhecida doença hepática prévia ou da presença de sinais de toxicidade.^{08,44}

A quimioprofilaxia anti-TB pode trazer muitos benefícios, em curto prazo, para as pessoas que vivem sobre vulnerabilidade social e altos riscos de desenvolver a doença, podendo talvez seu uso e indicações serem ampliados como estratégia de prevenção específica para estas pessoas vivendo sobre risco iminente de adoecimento.

CONCLUSÃO

Diante de tantos resultados favoráveis ao uso da quimioprofilaxia anti-tuberculose, não se justifica a não implementação desta terapêutica por parte dos profissionais trabalhadores de serviços de TB no Brasil, tendo em vista que pouco se tem de relato ou de registro nas Unidades de Saúde brasileiras.

Em países como África do Sul e Espanha, são utilizados ou são recomendados outros tipos de quimioprofilaxia anti-tuberculose, de curto curso, não apenas com H, podendo incluí-la ou associá-la com R e fracionar as doses, o que também obteve sucesso quanto à terapêutica, alcançando, inclusive, melhor adesão ao tratamento do que o de seis/nove meses de duração. No Brasil esses tipos de

terapêuticas não são utilizadas, tendo em vista que nem a recomendada é seguida, no entanto, provavelmente podem vir a ser testadas num futuro próximo.

Nos estudos realizados anteriormente a 2009, pôde-se perceber que não existiam critérios rigorosos para utilização e recomendação da quimioprofilaxia, era necessário apenas ser contado de caso confirmado de TB e reator forte na prova tuberculínica. Ao passo que, mesmo após 2009, países, como o Peru, ainda não recomendam a quimioprevenção em algumas faixas etárias.

Acreditamos que a profilaxia medicamentosa da TB pode trazer muitos benefícios, em curto prazo, para as pessoas que vivem sobre vulnerabilidade social (moradores de rua, presidiários, entre outros) e altos riscos de desenvolver a doença, tendo em vista que poucos são os usuários que conseguem atender às normas de prevenção do Programa de Tuberculose (PTB), no intuito de evitar o adoecimento das pessoas mais próximas do doente, os comunicantes e coabitantes. Por outro lado, o interesse pela quimioprofilaxia contra a TB é especialmente voltado para crianças, pessoas infectadas pelo HIV, diabéticos e grupos especiais de imunossuprimidos, o que se é entendível, porém, talvez, não devesse ser restritivo e sim ampliado como estratégia de prevenção específica para estas pessoas vivendo sobre risco iminente de adoecimento.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 288 p.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Situação da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Série histórica da Taxa de Mortalidade de Tuberculose. Brasil, Regiões e Unidades Federadas. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
4. Sistema Nacional de Agravos de Notificação [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2014 Nov 14]. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/taxa_incidencia_tuberculose.pdf
5. Baliza M, Bach AH, Queiroz GL de, Melo IC, Carneiro MM, Albuquerque MFPM de, et al. High frequency of resistance to the drugs isoniazid and rifampicin among tuberculosis cases in the city of Cabo de Santo Agostinho, an urban area in Northeastern Brazil. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2008 Feb [cited

2014 Sept 20];41(1):11-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822008000100003>.

6. Souza MB de, Antunes CMF, Garcia GF. Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do Mycobacterium tuberculosis, em centro de referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. J bras pneumol [Internet]. 2006 Oct [cited 2015 July 28];32(5):430-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000500010>.

7. Aguiar F, Vieira MA, Staviack A, Buarque C, Marsico A, Fonseca L, et al. Prevalence of antituberculosis drug resistance in an HIV/AIDS reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. Int J Tuberc Lung Dis [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Jan 26];13(1):54-61. Available from: http://docstore.ingenta.com/cgi-bin/ds_deliver/1/u/d/ISIS/82840017.1/iatld/ijtd/2009/00000013/00000001/art00010/E3D9328251E6306144344855401030281A38DEDCE.pdf?link=http://www.ingentaconnect.com/error/delivery&format=pdf

8. Pericas-Bosch J. Cribado tuberculínico: prevención de la tuberculosis. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2011 Dec [cited 2015 June 28];13(52):611-28. Available from: <http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322011000600012>.

9. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RAA, Laura RBB, Rodrigues C. Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. Saúde no Brasil 3. The Lancet [Internet]. 2011 May [cited 2015 Mar 19];47-60. Available from: <download.thelancet.com/flatcontentassets/pdfs/brazil/brazilpor3.pdf>.

10. Du-Preez K, Hesseling AC, Mandalakas AM, Marais BJ, Schaaf HS. Opportunities for chemoprophylaxis in children with culture-confirmed tuberculosis. Ann Trop Paediatr [Internet]. 2011 [cited 2014 Dec 07];31(4):301-10. Available from: <10.1179/1465328111Y.0000000035>.

11. Jave O, Llanos-Tejada F. Réplica de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Rev peru med exp salud publica [Internet]. 2010 June [cited 2014 Nov 11];27(2):303. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v27n2/a25v27n2.pdf>.

12. Ailinger RL, Martyn D, Lasus H, Lima-Garcia N. The effect of a cultural intervention on adherence to latent tuberculosis infection therapy in Latino immigrants. Public Health Nurs. [Internet]. 2010 Mar-Apr [cited 2015 Apr

03];27(2):115-20. Available from: <10.1111/j.1525-1446.2010.00834.x>. 13.

13. Sireci G, Dieli F, Di-Liberto D, Buccheri S, La-Manna MP, Scarpa F, et al. Anti-16-kilodalton mycobacterial protein immunoglobulin m levels in healthy but purified protein derivative-reactive children decrease after chemoprophylaxis. Clin Vaccine Immunol [Internet]. 2007 June [cited 2015 Feb 09];14(9):1231-4. Available from: <10.1186/1471-2334-14-336>.

14. Comité Nacional de Neumonología; Comité Nacional de Infectología. Tuberculosis Infantil. Modificaciones a los criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2007 Feb [cited 2015 Jan 29];105(1):54-5. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-00752007000100012&script=sci_arttext

15. Marais BJ. Childhood tuberculosis: reflections from the front line. Pediatr ann. 2004 Oct [cited 2014 Nov 04];33(10):695-8.

16. David S, Santat'Anna C, Marques AM. Quimioprofilaxia da tuberculose na infância. J Pediatr (Rio J) [Intenet]. 2000 [cited 2015 Jan 20];76(2):109-14. Available from: <0021-7557/00/76-02/109>. 17.

16. Mitinskaia LA, Elufimova VF, Iukhimenko NV, Demeshko ND, Altynova MP, Kufakova GA. Detection of tuberculosis in children of new risk groups and efficacy of chemoprophylaxis. Probl Tuberk. 1996 [cited 2015 Mar 07];(6):33-5. 18.

17. Kufa T, Mngomezulu V, Charalambous S, Hanifa Y, Fielding K, Grant AD, et al. Undiagnosed tube [Internet]. 2010 Jun [cited 2015 Feb 12];27(2):302. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342010000200024&lng=es&nrm=iso.

18. Maheswaran H, Barton P. Intensive case finding and isoniazid preventative therapy in HIV infected individuals in Africa: economic model and value of information analysis. PLoS ONE. [Internet]. 2012;7(e30457):1-13. Available from: <10.1371/journal.pone.0030457>.

19. Mosimaneotsile B, Mathoma A, Chengeta B, Nyirenda S, Agizew TB, Tedla Z, et al. Isoniazid tuberculosis preventive therapy in HIV-infected adults accessing antiretroviral therapy: a Botswana Experience, 2004-2006. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2010 May [cited 2014 Oct 25];54(1):71-7. Available from: <10.1097/QAI.0b013e3181c3cbf0>.

20. Casado JL, Moreno S, Fortún J, Antela A, Querada C, Navas E, et al. Risk factors for development of tuberculosis after isoniazid

chemoprophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002 Feb [cited 2014 Nov 06];34(3):386-9. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/content/34/3/386.full.pdf>.

21. Alaei K, Alaei A, Mansouri D. Reduction of clinical tuberculosis in HIV-infected males with isoniazid prophylaxis. *East Mediterr Health J* [Internet]. 2002 Nov [cited 2014 Dec 20];8(6):754-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15568452>.

22. Anglaret X, Dabis F, Batungwanayo J, Perronne C, Taelman H, Bonard D, et al. Primary chemoprevention of tuberculosis in HIV-infected patients in non-industrialized countries. *Sante* [Internet]. 1997 Mar-Apr [cited 2015 Jan 28];7(2):89-94. Available from: http://www.jle.com/fr/revues/san/e-docs/chimioprofilaxie_primaire_de_la_tuberculose_chez_les_personnes_infectees_par_le_vih_dans_les_pays_non_industrialises_269741/article.phtml.

23. López BCG, Compain MVN, Sarabia FN. Vacunas y quimioprofilaxis en artritis reumatoide: ¿podría plantearse un calendario de vacunación? *Reumatol clín (Barc)* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Jan 05];32(2):412-6. Available from: [10.1016/j.reuma.2011.01.00](http://doi.org/10.1016/j.reuma.2011.01.00).

24. Mori S, Matsushita Y, Arizono K. Minimal-change nephrotic syndrome associated with isoniazid in anti-tuberculosis chemoprophylaxis for a patient with rheumatoid arthritis. *Intern Med* [Internet]. 2011 Feb [cited 2014 Dec 19];50(3):253-7. Available from: <http://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4346>.

25. Rodrigues CEM, Vieira FJF, Callado MRM, Gomes KWP, Andrade JECB, Vieira WP. Uso do abatacepte em uma paciente com artrite psoriásica. *Rev bras reumatol* [Internet]. 2010 Jun [cited 2015 Jan 14];50(3):340-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042010000300014>.

26. Xie QB, Wen FQ, Yin G. Isoniazid prophylaxis for pulmonary tuberculosis in Chinese patients with rheumatoid arthritis receiving long-term methotrexate therapy. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Dec 03];40(1):138-40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19292064>.

27. Teruel F, Castilla J, Hueto J. Abordaje de la tuberculosis en Atención Primaria. Estudio de contactos. *An Sist Sanit Navar*. [Internet].

2007 Sep [cited 2014 Oct 09];30(2):87-98. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000400007&lng=es.

28. Diel R, Nienhaus A, Schaberg T. Cost-effectiveness of isoniazid chemoprevention in close contacts. *Eur Respir J*. [Internet]. 2005 Sep [cited 2014 Aug 03];26(3):465-73. Available from: [10.1183/09031936.05.00047805](http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00047805).

29. Yoshiyama T. Cost effectiveness analysis of isoniazid preventive therapy to the contacts of tuberculosis patients under Japanese settings. *Kekkaku* [Internet]. 2000 Nov [cited 2014 Oct 09];75(11):629-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11140086>.

30. Nettleman MD, Geerdes H, Roy MC. The cost-effectiveness of preventing tuberculosis in physicians using tuberculin skin testing or a hypothetical vaccine. *Arch Intern Med*. [Internet]. 1997 May [cited 2014 Nov 18];157(10):1121-7. Available from: [10.1001/archinte.1997.00440310087009](http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1997.00440310087009).

31. Camins BC, Bock N, Watkins DL, Blumberg HM. Acceptance of isoniazid preventive therapy by health care workers after tuberculin skin test conversion. *JAMA*. [Internet]. 1996 Apr [cited 2014 Dec 03];275(13):1013-5. Available from: [10.1001/jama.1996.03530370051030](http://dx.doi.org/10.1001/jama.1996.03530370051030).

32. Rodriguez FR, Palacio GL. Documento de Consenso para el control de la tuberculosis en las prisiones españolas (resumen). *Rev Esp Sanid Penit* [Internet]. 2012 Feb [cited 2014 Dec 13];12(3):64-78. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-06202010000300002&lng=es.

33. Yamagishi F, Sasaki Y, Yagi T, Yamatani H, Kuroda F, Shoda H. Management of pulmonary tuberculosis patients complicated with diabetes mellitus before diagnosis as pulmonary tuberculosis and feasibility of chemoprophylaxis. *Kekkaku* [Internet]. 2000 Oct [cited 2014 Oct 13];75(8):505-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11004800>.

34. Amarante JM, Porto JF, Silva FA. Controle da tuberculose em área indígena: experiência de uma nova abordagem em Água Branca, MT, maio de 1996. *Rev saúde Dist Fed* [Internet]. 1996 Oct-Dec [cited 2014 Nov 17];7(4):25-32. Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&nextAction=lnk&base=LILACS&exprSearch=191143&indexSearch=ID&lang=p>

35. Dixon WC, Collins M. Screening and chemoprophylaxis for tuberculosis infection in college populations. *J Am Coll Health* [Internet]. 1998 Jan [cited 2015 Jan 17];46(4):171-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519579>.
36. Haroon M, Martin U, Devlin J. High incidence of intolerance to tuberculosis chemoprophylaxis. *Rheumatol Int*. [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Aug 09];32(1):33-7. Available from: 10.1007/s00296-010-1571-6.
37. Salinas C, Pascual-Erquicia S, Diaz R, Aguirre U, Egurrola M, Altube L, et al. Pauta de tres meses de rifampicina e isoniazida para el tratamiento de la infección latente tuberculosa. *Med clin (Barc)* [Internet]. 2010 Sep [cited 2015 Apr 15];135(7):293-9. Available from: [10.1016/j.medcli.2010.02.038](http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2010.02.038).
38. Sant'Anna CC. Quimioprofilaxia da tuberculose. *Pulmão RJ* [Internet]. 2007 [cited 2015 Jan 19];16(2-4):82-5. Available from: http://sopsterj.com.br/profissionais/_revista/2007/n_02-04/06.pdf.
39. Pineda NIS, Pereira SM, Matos ED, Barreto ML. Quimioprofilaxia na prevenção da tuberculose. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2004 Aug; [cited 2015 Apr 07];30(4):395-405. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132004000400015>.
40. Ortona L, Fantoni M. Tuberculin skin test and chemoprophylaxis of tuberculosis. *Rays* [Internet]. 1998 Jan-Mar [cited 2015 Feb 16];23(1):218-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9673147>.
41. López G, Wood M, Ayesta FJ. 10 Años innovando en el tratamiento de la infección tuberculosa latente: comparación entre pautas estándar y pautas cortas en tratamiento directamente observado. *Rev esp sanid penit* [Internet]. 2011 June [cited 2014 Nov 08];13(1):3-14. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-06202011000100002&lng=es.
42. Masvidal-I-Aliberch RM, Aliaga-Ugarte A, Miguel-Gil B, Estabanell-Buxó A, Frutos-Gallego E de, Cruz-Rodríguez C, et al. La Prueba de Tuberculina en población pediátrica inmigrada. *Rev Pediatr aten prim* [Internet]. 2010 Sept [cited 2015 Jan 29];12(47):399-411. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322010000400003&lng=es.

Submissão: 23/07/2014

Aceito: 21/08/2015

Publicado: 15/11/2015

Correspondência

Rayrla Cristina de Abreu Temoteo
Faculdade Santa Maria - FSM
Departamento de Enfermagem
BR 230 KM 504, s/n
Bairro Cristo Redentor
CEP 58900-000 – Cajazeiras (PB), Brasil