

Investigação dos contatos de pacientes com tuberculose pulmonar: prioridades e conduta

Anna Cristina C. Carvalho*; Afrânio L. Kritski *, Antonio Ruffino-Netto**

Descritores: Tuberculose, contatos, casos de tuberculose, medidas de controle
Keywords: tuberculosis, contacts, tuberculosis cases, control measures

Introdução

A investigação dos contatos pode ser definida como uma atividade de intervenção, realizada por profissionais de saúde, com o objetivo de detectar precocemente casos de tuberculose infecção e doença entre pessoas que foram recentemente expostas a pacientes com uma forma infecciosa da tuberculose. Os contatos de pacientes com tuberculose pulmonar diagnosticada representam o grupo de risco mais importante e mais facilmente identificável para a atividade de intervenção ⁽¹⁾.

A forma de intervenção a ser adotada dependerá da disponibilidade de recursos do programa de controle de tuberculose (PCT) de cada área que, em geral, é inversamente proporcional à magnitude do problema representado pela tuberculose. Em outras palavras, os países mais pobres, onde se concentram o maior número de casos da tuberculose doença (e onde, portanto, a investigação dos contatos e a adoção de medidas preventivas beneficiariam um maior número de pessoas), devem priorizar os já escassos recursos para a detecção

e tratamento dos casos de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva (bacilíferos). Dentro deste princípio, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que a investigação dos contatos seja priorizada em determinada região somente quando 85% dos casos de tuberculose que iniciam o tratamento são curados e a detecção de casos novos alcança 70% dos casos existentes. Nestas situações, o PCT também deve possuir a infra-estrutura necessária para prover a quimioprofilaxia para os contatos infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* com uma taxa de abandono inferior a 10% ⁽²⁾.

No entanto, a recomendação da OMS não deve ser interpretada como um impedimento para que medidas mínimas sejam adotadas. A tuberculose até meados do século XX representava uma doença sem tratamento específico eficaz, onde a única medida preventiva adotada era o isolamento dos pacientes em sanatórios. Atualmente, embora a melhor medida preventiva continue sendo o tratamento

* Unidade de Pesquisa em Tuberculose da Divisão de Pesquisa do Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro

** Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Auxílio financeiro: CNPq: 52 45 23 /96-7 e 52 11 30/95-6

Correspondência: Prof. Afrânio Kritski

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ), Unidade de Pesquisa em Tuberculose - 4o. Andar - Av Brigadeiro Trompowsky s/n. Ilha do Fundão. Rio de Janeiro. Brazil. CEP: 21 941-590. • Fax: +55 21 270 68 93. e-mail: upt@hucff.ufrj.br

Artigo recebido para publicação no dia 15/02/2002 e aceito no dia 21/06/2002, após revisão.

antimicrobiano dos bacilíferos, a vacinação com o BCG e o tratamento preventivo com a isoniazida (e mais recentemente com rifampicina associada a pirazinamida) se apresentam como importantes instrumentos de prevenção da tuberculose, mesmo que ainda conferindo uma proteção longe da ideal.

Nos países desenvolvidos e com baixa prevalência de tuberculose, a avaliação de contatos, intra e extradomiciliares, é uma das prioridades do programa de controle da doença. Nos Estados Unidos da América (EUA) e na Holanda é utilizada a abordagem do círculo concêntrico (*stone-in-the-pond*), onde o caso índice se localiza no centro do círculo e os seus contatos são divididos em níveis, mais próximos ou mais distantes do centro, de acordo com a intimidade do contato com o caso índice. Recomenda-se que a investigação dos contatos seja continuada até que a prevalência de infecção tuberculosa no grupo investigado se iguale àquela esperada para a população da área⁽³⁾. Esta proposta é de difícil aplicação em países em desenvolvimento, porque demanda a atualização periódica da taxa de infecção tuberculosa na população geral, cuja interpretação poderia ser ulteriormente dificultada pela elevada taxa de cobertura vacinal com o BCG, freqüente nestes países.

Portanto, nos países em desenvolvimento, a definição dos grupos de contatos que deverão ser prioritariamente avaliados é uma etapa fundamental da estratégia de investigação.

Os casos bacilíferos representam a fonte de transmissão mais "eficaz" da doença e serão seus contatos, portanto, aqueles que deverão prioritariamente serem submetidos a intervenção. Estima-se que, na comunidade com baixa taxa de infecção pelo HIV, ocorram 10 casos secundários de tuberculose-infecção ao ano, a partir do contato com um paciente com baciloscopia do escarro positiva não tratado⁽⁴⁾, embora em alguns surtos, dezenas de casos de infecção a partir de um único caso índice já tenham sido detectados^(5,6). Ruffino-Netto e Arantes estimaram para a cidade de Ribeirão Preto, SP, que para um risco de infecção igual a 1,02% (na população de 0 a 65 anos de idade) cada doente de tuberculose estaria infectando 8 pessoas/ano⁽⁷⁾.

Os contatos intradomiciliares de pacientes com baciloscopia e cultura do escarro positivas apresentam uma prevalência de prova tuberculínica positiva de 30% a 50% mais elevada que controles da mesma idade, na população geral. Os contatos de pacientes com baciloscopia negativa e cultura positiva apresentam, em geral, uma prevalência de resposta

tuberculínica positiva 5% acima daquela observada na comunidade⁽⁸⁾. Rose e cols.⁽⁹⁾, estudando a quantidade de bacilos no escarro do paciente tuberculoso (caso índice) e o grau de intimidade do contato, observaram uma prevalência de resposta tuberculínica positiva de 46% entre contatos intradomiciliares de casos índices com baciloscopia positiva, e de 34% se o caso índice apresentava baciloscopia negativa ($P < 0,01$).

Menzies⁽¹⁰⁾, ao avaliar os resultados de quatro estudos realizados entre 1950 e 1981 (tempo de follow-up variando de seis meses a dois anos), calculou a incidência média de adoecimento dos contatos de acordo com o status bacteriológico do caso índice: contatos de casos índices com baciloscopia e cultura positivas apresentaram uma freqüência de adoecimento de cerca 11%; foi de 2,1% nos casos de pacientes com baciloscopia negativa e cultura positiva e de 1,1% nos casos sem confirmação bacteriológica.

No que diz respeito aos contatos, algumas características destes são importantes na determinação do risco de aquisição da infecção e doença tuberculosa a partir do contato com um paciente bacilífero. É difícil determinar, no entanto, se fatores ligados à defesa do hospedeiro suscetível são importantes em evitar a infecção pelo *M. tuberculosis* ou se interferem em uma segunda fase, impedindo a passagem do estado de infecção para doença. Segundo Rich, esta passagem seria diretamente proporcional ao número de bacilos que penetrou no organismo, da sua virulência, e da hipersensibilidade orgânica e seria inversamente proporcional, a resistência natural e adquirida do hospedeiro. Para Rieder⁽¹¹⁾, o risco de se tornar infectado é determinado primariamente por fatores exógenos ao hospedeiro, enquanto o passar da fase de infecção latente para a fase de doença é determinado por fatores endógenos. Comstock, Livesay e Woolpert⁽¹²⁾, estudando uma coorte de crianças porto-riquenhas por 19 anos, estimaram que o risco de progressão da infecção para a doença era de aproximadamente 10% por toda a vida. Nesse mesmo estudo, as crianças menores de quatro anos foram as que apresentaram a maior taxa de adoecimento, que tornou a aumentar a partir dos 12 anos, alcançando o pico aos 19, e se estabilizando em uma taxa mais baixa aos 24 anos.

Entre adultos, o risco de adoecimento aumenta após os 60 anos. Este aumento pode ser devido, ao menos em parte, à maior probabilidade de adquirir a infecção com o passar dos anos. Stead e cols.⁽¹³⁾, ao estudarem uma população de idosos, observaram que o risco de evolução de uma infecção recente para a

doença também era elevado entre estes.

No entanto, embora o risco de adoecimento após a infecção tuberculosa possa persistir por toda a vida, o risco de progressão para a doença é mais elevado nos primeiros anos após a infecção⁽¹⁴⁾, como confirmado em estudos prospectivos com adolescentes^(15,16). A criança menor de cinco anos e com prova tuberculínica positiva representa portanto, um grupo de maior risco de adoecimento, visto que neste caso a infecção tuberculosa é de aquisição recente. Lapa e Silva e cols.⁽¹⁷⁾, em 1982, estudando contatos de pacientes com tuberculose pulmonar no Rio de Janeiro, observaram que 75% dos casos de adoecimento entre contatos, ocorreram no primeiro ano após o diagnóstico do caso índice.

Em alguns casos, o indivíduo já infectado desenvolve a doença apenas quando novamente exposto ao bacilo (reinfecção), mesmo a infecção prévia tendo conferido certo grau de imunidade. Stead⁽¹⁸⁾ revendo o tema, cita estudos de diversos autores que mostraram uma menor taxa de adoecimento entre indivíduos previamente tuberculina positivos quando comparados com outros tuberculina negativos igualmente expostos ao bacilo. Este mesmo autor, em 1995, retorna ao tema, e descreve uma taxa de adoecimento por tuberculose entre profissionais de saúde com prova tuberculínica previamente positiva de até 2%, comparada com 9% a 59% entre aqueles com conversão tuberculínica recente⁽¹⁹⁾. Porém, estudos em cobaio comprovaram que a reinfecção é um fenômeno possível. Portanto, segundo Hopewell⁽²⁰⁾, pode-se dizer que, embora a infecção tuberculosa confira proteção, esta proteção não é completa.

A reativação de uma infecção subclínica é difícil de ser prevista, porém alguns fatores ligados ao hospedeiro reconhecidamente estão associados a uma maior probabilidade de que isso aconteça. Rieder e cols.⁽¹¹⁾ apresentaram uma revisão destes fatores, com os respectivos riscos relativos. Entre esses fatores de risco, os mais freqüentemente citados são o diabetes mellitus, a silicose, a gastrectomia, o by-pass jejuno-ileal, o tratamento imunossupressor (incluindo o uso de corticóides), neoplasias (tumores de cabeça e pescoço, linfoma, câncer de pulmão) e a infecção pelo HIV. Entretanto, a infecção pelo HIV é o fator que está associado a um risco mais elevado, seja para a reativação de uma infecção latente seja para a aquisição de nova infecção. O risco anual de progressão da doença varia de 5% a 10% no paciente infectado pelo HIV com prova tuberculínica positiva, comparado ao risco de 10% que o indivíduo HIV-soronegativo apresenta por toda a vida⁽²¹⁾.

A investigação dos contatos

Recursos diagnósticos

Os recursos diagnósticos para a avaliação da presença de infecção e doença tuberculosa entre os contatos classicamente se baseiam no uso da prova tuberculínica e da telerradiografia de tórax. No entanto, nos últimos anos novos métodos diagnósticos têm sido propostos. A análise através de técnicas de biologia molecular, como o *restriction fragment length polymorphism-RFLP*, também conhecida como *DNA fingerprinting*, surgiu como um novo recurso para a investigação dos contatos, permitindo a comparação de cepas de *M. tuberculosis* e a avaliação da dinâmica da transmissão da doença dentro de uma população específica. Nesta técnica, o DNA da micobactéria é quebrado por uma enzima de restrição em um ponto específico da fita do DNA. Os fragmentos resultantes são processados pelo método do *Southern blot* e dão origem à uma série de bandas escuras, que identificam a cepa (é a sua "impressão digital" ou padrão de RFLP)⁽²²⁾. O elemento mais utilizado para a diferenciação das cepas de *M. tuberculosis* é o elemento de inserção IS6110. Este elemento está usualmente presente em múltiplas cópias e as cepas apresentam diferentes números de cópias e de locais de inserção do IS6110; isto faz com que o IS6110 seja um excelente alvo para a diferenciação das cepas⁽²³⁾. Em um estudo realizado na cidade de São Francisco entre 1991 e 1992, foi detectado que 40% das 500 cepas estudadas apresentavam o mesmo padrão de RFLP, indicativo de transmissão e infecção recente por aquela cepa na comunidade. Através desta técnica foi possível identificar os pacientes responsáveis por surtos de tuberculose em ambientes fechados como hospitais, prisões e albergues, o que permitiu uma melhor compreensão da cadeia de transmissão da doença e a instituição de medidas de controle mais adequadas^(24,25,26). No entanto, a utilização do RFLP como estratégia a ser utilizada rotineiramente na investigação de contatos não é factível na maior parte dos países em desenvolvimento, aqueles com elevado número de casos de tuberculose.

Outros métodos têm sido propostos como substitutos do teste tuberculínico para a identificação da infecção tuberculosa latente. Estes testes baseiam-se na utilização de antígenos do *M. tuberculosis* com maior especificidade em relação ao PPD para uso em testes cutâneos *in vivo* ou em testes de estimulação da proliferação linfocitária e produção de citocinas *in vitro*.

Coler e cols.⁽²⁷⁾ identificaram e caracterizaram um recombinante protéico do *M. tuberculosis*, presente no PPD, que estimula uma forte resposta de hipersensibilidade retardada em cobaios. A esse novo

antígeno foi dado o nome de DPPD. A resposta cutânea gerada em seguida à aplicação intradérmica do DPPD (induração e infiltrado mononuclear) foi semelhante em tamanho e aspecto morfológico àquela do PPD em 100% das cobaias infectadas com *M.tuberculosis*. Em um estudo clínico envolvendo 270 indivíduos, o DPPD induziu uma resposta cutânea indistinguível do PPD-S em quase todas as pessoas com história de sensibilização recente com o *M.tuberculosis* (convertores recentes e pacientes com tuberculose pulmonar). Com relação à reação cruzada com o BCG, o DPPD induziu uma resposta cutânea positiva (induração > 5 mm) apenas em 10% dos indivíduos recentemente vacinados; com o PPD-S esse percentual foi de 50%⁽²⁸⁾.

O Quantiferon (Cellectis Limited, Victoria, Australia) é um teste que se baseia na estimulação dos linfócitos T de memória no sangue periférico de pacientes com suspeita de infecção tuberculosa latente, seguido da mensuração do interferon gama produzido utilizando um teste ELISA *single-step*. As vantagens do Quantiferon em relação ao teste tuberculínico com o PPD se referem à utilização de sangue total (não diluído e não fracionado), à possibilidade de diferenciar a infecção causada pelo *M. tuberculosis* daquela causada pelo *M. avium* e à disponibilidade do resultado após 24 horas e com apenas uma visita do paciente. Entre as limitações do teste podemos citar o custo mais elevado respeito ao teste tuberculínico com o PPD e a menor especificidade do Quantiferon em pessoas vacinadas com o BCG. Os estudos clínicos realizados até o momento^(29,30,31) mostraram uma sensibilidade do teste que variou entre 70% e 90% e uma especificidade de cerca 98%, com um bom índice de concordância com o teste tuberculínico tradicional.

Um outro método diagnóstico reúne algumas das características dos dois anteriores, ou seja, utiliza um novo antígeno do *M. tuberculosis* mais específico do que o PPD e o usa para a estimulação dos linfócitos T para posterior quantificação do interferon gama produzido. Nesse método, o antígeno utilizado é o ESAT-6, antígeno clonado de uma região do genoma do *M. tuberculosis*, presente também em algumas micobactérias atípicas, mas não no BCG. O percentual de pacientes com tuberculose que respondem ao ESAT-6 varia entre 60% e 80% em estudos realizados em países com alta e baixa prevalência de tuberculose, enquanto a reatividade em indivíduos normais é praticamente ausente^(32,33). Dois estudos recentes mostraram que, nos indivíduos com história de contato com paciente tuberculoso, existe uma correlação entre o grau de exposição ao caso índice e a quantidade de interferon gama produzido⁽³⁴⁾ e que a

maior intensidade de produção de interferon gamma está associada a um maior risco de progressão da infecção latente para tuberculose-doença dentro de um período de dois anos⁽³⁵⁾.

A estratégia adotada por diferentes programas de controle da tuberculose

A definição da melhor estratégia a ser adotada e dos testes diagnósticos a serem utilizados na avaliação dos contatos, dependerá dos recursos financeiros de cada programa de controle da tuberculose e das condições epidemiológicas específicas de cada região.

Em Nova Iorque, a investigação dos contatos intradomiciliares é extensiva aos contatos de todos os pacientes com tuberculose pulmonar com confirmação bacteriológica e/ou com cavitação na telerradiografia de tórax e de pacientes com tuberculose laríngea. Todos os contatos são submetidos à prova tuberculínica; a telerradiografia de tórax é realizada apenas nos casos com prova tuberculínica positiva (enduração > 5 mm), exceção feita aos menores de um ano, que realizam radiografia torácica contemporaneamente à prova tuberculínica. É ainda prevista a repetição da prova tuberculínica após um período de 12 semanas para aqueles contatos inicialmente negativos, a fim de que seja detectada a ocorrência de viragem tuberculínica⁽³⁶⁾.

No Brasil, a investigação dos contatos, preconizada pelo Manual de Normas de Controle da Tuberculose⁽³⁷⁾, recomendava a avaliação dos contatos intra-domiciliares de pacientes com tuberculose pulmonar e baciloscopia positiva. Os contatos com sintomas respiratórios deveriam prioritariamente realizar radiografia do tórax que, quando disponível, deveria ser realizada em todos os contatos. Seriam submetidos à prova tuberculínica apenas os contatos assintomáticos, menores de cinco anos e sem cicatriz vacinal para o BCG. Caso a prova tuberculínica fosse negativa (enduração < 5 mm) e a telerradiografia de tórax normal, era recomendada a vacinação com o BCG. Os contatos assintomáticos e com idade superior a cinco anos, após exame médico inicial, deveriam ser orientados a retornar à unidade de saúde apenas no caso do surgimento de sintomas respiratórios. Em 1997, durante o I Consenso Brasileiro de Tuberculose, foi encaminhada a proposta de que fosse estendida até 15 anos a idade dos contatos a serem prioritariamente investigados. Neste grupo etário, foi proposta a repetição da prova tuberculínica para os não reatores ao PPD, não vacinados com BCG e assintomáticos, visando a indicação de quimioprofilaxia em caso de ocorrência de viragem tuberculínica⁽³⁸⁾.

O programa de controle da tuberculose do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ),

ao implementar a rotina de atendimento dos contatos intradomiciliares de paciente bacilífero, também adotou a repetição da prova tuberculínica após 12 semanas do primeiro teste, para os contatos com enduração inicialmente inferior a 10 milímetros. Esta recomendação se baseou na elevada taxa de viragem tuberculínica (21%) entre os contatos intradomiciliares observada em estudo prospectivo realizado no mesmo hospital no período de 1995 a 1997. Neste estudo, a prevalência de infecção tuberculosa detectada entre estes contatos foi de 33% após a aplicação do primeiro PPD, elevando-se a 44% se considerado os contatos que apresentaram critério de viragem tuberculínica (aumento na enduração > 10 milímetros) após a repetição do teste⁽³⁹⁾.

A indicação da repetição da prova tuberculínica entre contatos, com o objetivo de detectar a ocorrência de viragem, encontra fundamento apenas quando a quimioprofilaxia pode ser proposta e bem conduzida. O tratamento com isoniazida é eficaz na prevenção da tuberculose: a redução do número de casos foi de 69% com o esquema de 6 meses e de 93% após o tratamento preventivo de 12 meses⁽⁴⁰⁾. O tratamento preventivo provavelmente age diminuindo ou erradicando a população bacteriana em lesões pulmonares "cicatrizadas" ou radiologicamente invisíveis⁽⁴¹⁾. Deve-se ressaltar que o potencial epidemiológico desses casos com lesões mínimas, clinicamente inexpressivos enquanto assintomáticos, já foram bem estudados. Na Inglaterra, a evolução para doença bacilífera, sem tratamento, foi de 30,4% ao final de 5 anos; na Escócia a taxa de deterioração bacilífera em 5 anos foi de 6,3%. No Brasil, foi proposto um modelo matemático para avaliar a irrelevância dos casos com lesões radiológicas e assintomáticos⁽⁴²⁾. Chamando-se: y = percentagem de deterioração (evolução para doença bacilífera) desses casos; x = tempo em anos, no qual ocorrerá a deterioração de Y casos, foi obtido um bom ajustamento da função através da expressão $y = 13,03 \cdot x^{0,55}$. Isto significa que em 1 ano teríamos a deterioração de 13% dos casos, em 2 anos, 19%; em 3 anos, 24%; em 10 anos, 46%. Seriam necessários cerca de 40 anos para que 100% dos casos se deteriorassem. Em 40 anos, seguramente grande parte destes pacientes já teriam evoluído para óbito por outras causas.

Estudos prospectivos demonstraram que a proteção conferida pela isoniazida, quando usada por um ano por pessoas imunocompetentes com prova tuberculínica positiva, persiste por até 20 anos e possivelmente por toda a vida, na ausência de reinfecção exógena⁽⁴³⁾. Embora a OMS não recomende o uso de quimioprofilaxia para a tuberculose como uma estratégia de saúde pública, já que ainda não está provado que esta

seja capaz de reduzir a incidência da doença⁽⁴⁴⁾, alguns estudos que utilizam modelos matemáticos mostraram que a quimioprofilaxia pode contribuir para o controle da tuberculose, diminuindo a sua incidência a médio e longo prazo, principalmente em regiões de elevada taxa de co-infecção pelo *M. tuberculosis* e pelo HIV^(45,46).

Concluindo, deve ser enfatizado que os resultados obtidos em estudos de eficácia (clinical trials) do tratamento da infecção tuberculosa latente (seja com isoniazida 6-9 meses ou com esquemas encurtados com dois ou três medicamentos por 2-3 meses) não têm sido confirmados quando estes mesmos regimes terapêuticos são avaliados em estudos operacionais (estudos de efetividade). Em razão disso, em países em desenvolvimento, antes da adoção de tratamentos preventivos, a prioridade deveria ser dada inicialmente à realização de estudos operacionais e de custo-efetividade em áreas limitadas e envolvendo populações específicas. Os resultados obtidos nestes estudos operacionais forneceriam dados mais consistentes para uma posterior recomendação de uso da terapia preventiva antituberculosa em nível nacional⁽⁴⁷⁾.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Veen, J. Aims of contact investigation in low and high prevalence areas. In: Investigation of contacts to tuberculosis cases. Bureau of Tuberculosis Control. New York City Department of Health. Symposium summary. June 7-8. New York, 1996.
2. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Control: WHO report, p. 1-159, 1998.
3. Holcombe, J.M. Contact investigation in a rural setting: a state prespective. In: Investigation of contacts to tuberculosis cases: Symposium summary, June 7-8. New York: Bureau of Tuberculosis Control. New York City Department of Health, 1996.
4. Styblo K. Estudio y evaluación epidemiológica de la situación actual de la tuberculosis en el mundo y particularmente del control de la tuberculosis en los países en desarrollo. Bull Union Inter Tuberc 1988; 63: 41-7.
5. Houk VN, Baker JH, Sorensen K, Kent DC. The epidemiology of tuberculosis infection in a closed environment. Arch Environ Health 1968; 16: 26-35.
6. Valway SE, Sanchez MPC, Shinnick TF et al. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of Mycobacterium tuberculosis. N Engl J Med 1998; 338: 633-9.
7. Ruffino-Netto A, Arantes GR. Risk of tuberculosis infection

- in a community in the State of São Paulo, Brazil and its applications. *Rev.Saúde Pú. S.Paulo*, 1976; 10:143-149.
- 8.Sepkowitz KA. How contagious is tuberculosis? *Clin Infect Dis*, 1996; 23: 954-62.
 - 9.Rose CE Jr, Zerbe GO, Lantz SO, Bailey WC. Establishing priority during investigation for tuberculosis contacts. *Am Rev Respir Dis*, 1979; 119: 603.
 - 10.Menzies D. Issues in the management of contacts of patients with active pulmonary tuberculosis. *Can J Public Health*, 1997; 88 (3): 197-01.
 - 11.Rieder HL, Cauthen GM, Comstock GW, Snider DE Jr. Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidemiol Rev*, 1989; 11: 79-98.
 - 12.Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*, 1974; 99: 131-8.
 - 13.Stead WW, Lofgren JP, Warren E, Thomas C. Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. *N Engl J Med*, 1985; 312: 1483-7.
 - 14.Comstock GW. Frost revisited the modern epidemiology of tuberculosis. *Am J Epidemiol*, 1975; 101: 363-82.
 - 15.Sutherland I. The evolution of clinical tuberculosis in adolescents. *Tubercle*, 1966; 47: 308.
 - 16.Veening GJJ. Long term isoniazid prophylaxis: controled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. *Bull Inter Union Against Tuberc*, 1968; 41: 169-71.
 - 17.Lapa e Silva JR, Cardoso AP, Barros Franco CA, Jonle A, Bethlem NM. Estudo de comunicantes em tuberculose: características dos comunicantes que adoeceram. *J Pneum*, 1984; 0 (supl.): 253.
 - 18.Stead WW. Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of residual of the primary infection or exogenous reinfection. *Am Rev Resp Dis*, 1967; 95: 729-45.
 - 19.Stead WW. Management of health care workers after inadvertent exposure to tuberculosis: a guide for the use of preventive therapy. *Ann Intern Med*, 1995; 122: 906-12.
 - 20.Hopewell PC. Factors influencing the transmission and infectivity of *Mycobacterium tuberculosis*: implications for clinical and public health management. In: Sande, M.A., Hudson, L.D., Root, R.K. (eds). *Respiratory Infections*. New York : Churchill Livingstone, 1986. p 191-16.
 - 21.Allen S, Bautungwanayo J, Kerlikowske K et al. Two-year incidence of tuberculosis in cohorts of HIV-infected and uninfected Rwandan women. *Am Rev Respir Dis*, 1992; 146: 1439-44.
 22. Schechter, GF. In: Investigation of contacts to tuberculosis cases. Bureau of Tuberculosis Control. New York City Department of Health. Symposium summary. June 7-8. New York; 1996. p. 9-12.
 - 23.Van Embden JDA. Transmission of tuberculosis in the Netherlands. *Netherl J Med*, 1998; 52: 229-32.
 - 24.Small PM, Hopewell PC, Singh SP et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco: a population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med*, 1994; 330: 1703-9.
 - 25.Zolopa AR, Hahn JA, Gorter R et al. HIV and tuberculosis infection in San Francisco's homeless adults: prevalence and risk factors in a representative sample. *JAMA*, 1994; 272 (6): 455-61.
 - 26.Daley CL, Small PM, Scherter GF et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the Human Immunodeficiency Virus: an analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med*, 1992; 326: 231-5.
 - 27.Coler RN, Skeiky YAW, Owendale PJ et al. Cloning of a *Mycobacterium tuberculosis* gene encoding a purified protein derivative protein that elicits strong tuberculosis-specific delayed-type hypersensitivity. *J Infect Dis*, 2000; 182: 224-33.
 - 28.Campos-Neto A, Rodrigues-Junior V, Pedral-Sampaio D et al. Evaluation of DPPD, a single recombinant *Mycobacterium tuberculosis* protein as an alternative antigen for the Mantoux test. *Tuberculosis (Edinb)*. 2001;81(5-6):353-8.
 - 29.Streeton JA, Desem N, Jones SL. Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998;2:443-50.
 - 30.Brock I, Munk ME, Kok-Jensen A, Andersen P. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001 May;5(5):462-7.
 - 31.Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL et al. Comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *JAMA*, 2001; 286(14):1740-7,.
 - 32.Ulrichs T, Munk ME, Mollenkopf H et al. Differential T cell responses to *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6 in tuberculosis patients and healthy donors. *Eur J Immunol*, 1998; 28:3949-58.
 - 33.Lein AD, Von RC, Ravn P, Horsburgh CJ, Alexander LN, Andersen P. Cellular immune responses to ESAT-6 discriminate between patients with pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex and those with pulmonary disease due to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1999; 6: 606-9.
 - 34.Lalvani A, Pathan AA, Durkan H et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium*

- tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001; 357:2017-21.
35. Doherty TM, Demissie A, Olobo J e cols. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. *J Clin Microbiol* 2002; 40:704-6.
36. NEW YORK city. Bureau of Tuberculosis Control. Clinical policies and protocols. 2. ed. New York: New York City Department of Health, 1997.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação de Pneumologia Sanitária. Manual de normas para o controle da tuberculose. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 1995.
38. Consenso Brasileiro de Tuberculose, 1, 1997. *J Pneumol* 1997; 23 (6): 336-8.
39. Carvalho ACC, DeRiemer K, Nunes ZB e cols. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to contacts of tuberculosis patients with HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (12): 2166-71.
40. Comstock GW. How much isoniazid is necessary for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999 3: 847-50.
41. American Thoracic Society (ATS). Centers for Disease Control (CDC). Treatment of tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-74.
42. Arantes GR, Ruffino-Netto A. Case-finding for pulmonary tuberculosis through photofluorography and sputum examination of symptomatic persons. *Rev Saúde Pub* 1980; 14: 185-93.
43. Comstock GW, Baum C, Snider DF. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis* 1979 119: 827-30.
44. World Health Organization (WHO). The problem of tuberculosis. <http://www.who.int/gtb/worldtbd>, 1999.
45. Cantwel MF, Binkin NJ. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: a regional assessment of the impact of the impact of the human immunodeficiency virus epidemic by National Tuberculosis Control Program quality. *Tuberc Lung Dis* 1996; 77: 249-51.
46. Blower S, Small PM, Hopewell PC. Control strategies for tuberculosis epidemics: new models for old problems. *Science* 1996; 273: 497-00.
47. Kritski AL. Preventive therapy for tuberculosis in HIV infected individuals in less developed countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4 (2 suppl 1): S76-81. ■
-