



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

LEIDY ANNE ALVES TEIXEIRA

EFEITO PROTETIVO EM LONGO PRAZO DO TRATAMENTO PREVENTIVO DA
TUBERCULOSE EM UMA REGIÃO DE MODERADA/ALTA INCIDÊNCIA

RIO DE JANEIRO

2023

LEIDY ANNE ALVES TEIXEIRA

EFEITO PROTETIVO EM LONGO PRAZO DO TRATAMENTO PREVENTIVO DA
TUBERCULOSE EM UMA REGIÃO DE MODERADA/ALTA INCIDÊNCIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Anete Trajman

Coorientador: Prof^º Me. Bráulio Santos

RIO DE JANEIRO

2023

T266e Teixeira, Leidy Anne Alves.

Efeito protetivo em longo prazo do tratamento preventivo da tuberculose em uma região de moderada/alta incidência / Leidy Anne Alves Teixeira. – Rio de Janeiro, 2023.

98 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. *Mycobacterium tuberculosis*. 2. Isoniazida. 3. Rifampicina.
4. Infecção por Tuberculose 5. Proteção a longo prazo I. Título.

LEIDY ANNE ALVES TEIXEIRA

**EFEITO PROTETIVO EM LONGO PRAZO DO TRATAMENTO PREVENTIVO DA
TUBERCULOSE EM UMA REGIÃO DE MODERADA/ALTA INCIDÊNCIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Aprovada em:

Banca examinadora:

Prof^ª. Dr^ª. Anete Trajman
Orientadora
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^º. Me. Bráulio Santos
Coorientador
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^ª. Dr^ª. Marisa Santos
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^ª. Dr^ª. Cristina Kuschnir
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Afrânio Kritski
Membro externo
Universidade Federal do Rio de Janeiro

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida e pela oportunidade de estudar e conhecer profissionais excepcionais por meio deste mestrado. A Avaliação de Tecnologias em Saúde permitiu que uma química com atuação profissional em vigilância sanitária, especificamente na regulação de dispositivos médicos, se aventurasse em um assunto completamente novo e denso: a tuberculose.

Foram dois anos intensos, 2021 e 2022, impactados pela pandemia da Covid-19 e por desafios profissionais assumidos concomitantemente. Agradeço aos professores do mestrado pela dedicação e entusiasmo mesmo em meio ao desafio do ensino a distância nos momentos em que as aulas presenciais não eram recomendadas. Agradeço aos meus colegas (Adail, André, Bárbara, Bruno, Heber, Homero, Magda, Marcela, Rackel e Renata) pela cooperação e compartilhamento de saberes ao longo do curso.

Agradeço à minha orientadora pela disposição, bom humor e correção contínua, indicando sempre oportunidades de melhoria. Foi um grande privilégio ser sua orientanda. Agradeço ao Gilmar pela colaboração com a pesquisa no Sinan, na figura da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro, e aos mais de 1.000 participantes dos dois ensaios clínicos randomizados que permitiram que seus dados contribuíssem para mais um grãozinho de conhecimento sobre a saúde coletiva. Agradeço à Marisa, à Mayara, ao Bráulio e ao Marcelo por serem sempre solícitos com as minhas demandas e por contribuírem com ideias para este trabalho. Agradeço aos meus chefes Benefran e Maria Elisa pela liberação para cursar as matérias do mestrado e apoio nessa jornada. Também ao meu colega da Anvisa, Romério, pela disponibilidade e auxílio em discutir o tema nessa caminhada, às vezes, solitária da dissertação.

Meus sinceros agradecimentos à minha família por estimular meu desenvolvimento pessoal e profissional. Minha eterna gratidão aos meus pais pelo amor, exemplo e esforços. Este sentimento se estende à minha irmã e seu esposo, minhas avós e familiares que sempre torceram e torcem por mim. Em especial, agradeço ao meu marido pelo apoio incondicional e incentivo para finalizar mais uma etapa acadêmica.

RESUMO

O tratamento preventivo da tuberculose representa uma das principais estratégias para conter a propagação dessa doença em escala global. No entanto, existem diferentes recomendações de tratamento, dependendo das populações-alvo e das incidências das regiões. A eficácia sustentada do tratamento preventivo da tuberculose em populações que vivem com HIV é um tema mais debatido, enquanto sua aplicação em outros grupos de alto risco, como contatos próximos de pessoas com tuberculose pulmonar, ainda é pouco explorada. O objetivo deste estudo foi o de analisar a duração do efeito protetivo em longo prazo do tratamento preventivo em uma região com incidência moderada/alta de tuberculose. A amostra utilizada neste estudo foi baseada em dois ensaios clínicos randomizados multicêntricos que investigaram regimes terapêuticos de nove meses de isoniazida e quatro meses de rifampicina, essencialmente em contatos de pessoas com tuberculose pulmonar. O recrutamento ocorreu na cidade do Rio de Janeiro, caracterizada por uma incidência moderada/alta de tuberculose (93/100.000 habitantes, ou 0,93/1000 por 1000 pessoas por ano - ppa). Foi realizada consulta ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) para identificar os participantes brasileiros que desenvolveram tuberculose (pulmonar ou extrapulmonar) após a randomização por um período de até 12 anos. Calculou-se as taxas de incidência por 1000 ppa de tuberculose entre aqueles que não completaram e os que completaram o tratamento preventivo e, também, as taxas correspondentes aos regimes, estratificadas por períodos: os primeiros 28 meses, após 28 meses e período integral (de zero a 143 meses). Utilizou-se a função falha, ou seja, a probabilidade acumulada de falha, para se calcular a razão dos riscos (*Hazard Ratio* – HR) da ocorrência dos casos de tuberculose ao longo do tempo considerando os cenários de completude do tratamento e dos regimes. O teste de log-rank foi utilizado para verificar se havia diferença estatística entre as curvas. O resultado da taxa de incidência de tuberculose foi maior nos primeiros 28 meses entre aqueles que não completaram o TPT [6,69/1000 ppa [Intervalo de Confiança (IC) 95%: 2,17; 15,62]] em comparação ao período após os 28 meses [1,74/1000 ppa (IC 95%: 0,47; 4,45)]. Houve 16 casos de tuberculose, dos quais metade ocorreu nos 28 primeiros meses após a randomização. Houve maior proteção pelo tratamento completo (teste de log-rank $p=0,042$) neste período quando comparado ao tratamento incompleto. Estes resultados sugerem que não há risco

aumentado de tuberculose até 12 anos após um curso de TPT em contatos que vivem em uma área de moderada/ alta incidência de tuberculose, e que, portanto, neste cenário, não há evidência de que haja necessidade de retratamento com TPT.

Palavras-chave: *Mycobacterium tuberculosis*, isoniazida, rifampicina, infecção por tuberculose, proteção a longo prazo.

ABSTRACT

Preventive treatment of tuberculosis represents one of the main strategies to contain the spread of this disease on a global scale. However, there are different treatment recommendations depending on the target populations and incidence rates in the regions. The sustained effectiveness of preventive tuberculosis treatment in populations living with HIV is a more debated topic, while its application in other high-risk groups, such as close contacts of people with pulmonary tuberculosis, is still little explored. The objective of this study was to analyze the duration of the long-term protective effect of preventive treatment in a region with a moderate/high incidence of tuberculosis. The sample used in this study was based on two multicenter randomized clinical trials that investigated therapeutic regimens of nine months of isoniazid and four months of rifampicin, essentially in contacts of people with pulmonary tuberculosis. Recruitment took place in the city of Rio de Janeiro, characterized by a moderate/high incidence of tuberculosis (93/100,000 inhabitants, or 0.93/1000 per 1000 people per year - ppa). The Notifiable Diseases Information System (Sinan) was consulted to identify Brazilian participants who developed tuberculosis (pulmonary or extrapulmonary) after randomization for a period of up to 12 years. The incidence rates per 1000 ppa of tuberculosis were calculated among those who did not complete and those who completed preventive treatment, and also the rates corresponding to the regimens, stratified by periods: the first 28 months, after 28 months and full period (from zero to 143 months). The failure function, that is, the accumulated probability of failure, was used to calculate the risk ratio (Hazard Ratio – HR) of the occurrence of tuberculosis cases over time considering the scenarios of completeness of treatment and regimens. The log-rank test was used to check whether there was a statistical difference between the curves. The tuberculosis incidence rate result was higher in the first 28 months among those who did not complete the TPT [6.69/1000 ppa [95% Confidence Interval (CI): 2.17; 15.62]] compared to the period after 28 months [1.74/1000 ppa (95% CI: 0.47; 4.45)]. There were 16 cases of tuberculosis, half of which occurred within the first 28 months after randomization. There was greater protection due to complete treatment (log-rank test $p=0.042$) in this period when compared to incomplete treatment. These results suggest that there is no increased risk of tuberculosis up to 12 years after a course of TPT in contacts living in an area of

moderate/high incidence of tuberculosis, and that therefore, in this setting, there is no evidence that there is a need for retreatment. with TPT.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, isoniazid, rifampicin, infection tuberculosis, long term protection.

LISTRA DE ILUSTRAÇÕES

1	Quadro 1 – Metas para o fim da epidemia global de tuberculose.	20
2	Figura 1 – Taxa de incidência de tuberculose e casos confirmados por critério laboratorial por 100 mil habitantes, Município do Rio de Janeiro, 2012-2021.....	23
3	Figura 2 - Estratégias para eliminar a tuberculose.	27
4	Figura 3 – Esquema gráfico do estudo.....	33
5	Figura 4 – Função cumulativa do risco para o tratamento preventivo da tuberculose (TPT) não completo e completo desde a randomização	44
6	Figura 5 – Função cumulativa do risco para o tratamento preventivo da tuberculose (TPT) não completo e completo os desde a randomização estratificada por períodos para tuberculose geral	44
7	Figura 6 – Função cumulativa do risco para os regimes de 9H (isoniazida) versus 4R (rifampicina) desde a randomização.....	45

LISTA DE TABELAS

1	Tabela 1 - Comparação do risco de desenvolver tuberculose comparado entre teste para infecção por tuberculose positivo e negativo.....	17
2	Tabela 2. Perfil dos participantes dos dois ensaios clínicos randomizados estratificados por participantes sem e com tuberculose no período do estudo.....	39
3	Tabela 3 – Detalhamento dos participantes que desenvolveram tuberculose após a randomização para o tratamento preventivo.....	40
4	Tabela 4. Análise de sensibilidade considerando todos os casos de tuberculose (pulmonar e extrapulmonar) e apenas tuberculose pulmonar confirmada por diagnóstico laboratorial.....	45
5	Tabela 5. Detalhamento da amostra do estudo.....	46
6	Tabela 6. Demonstração do impacto dos nomes não resgatados nas listas dos ensaios clínicos randomizados.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

AP	Área de programática de residência
BAAR	Bacilos álcool-ácido-resistentes
BCG	Bacilo <i>Calmette-Guérin</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Covid -19	Doença do coronavírus 2019
DOTS	Tratamento diretamente observado de curta duração
DR	Diferença de riscos
GAL	Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial
HR	<i>Harzard Ratio</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC	Intervalo de confiança
IDH	Índice de desenvolvimento humano
IGRA	Ensaio de liberação de interferon-gama
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
ITB	Infecção por tuberculose
MS	Ministério da Saúde
ODS	Objetivos do Desenvolvimento Sustentável
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PPD	Derivado proteico purificado
PVHIV	Pessoa vivendo com o vírus da imunodeficiência humana
PT	Prova tuberculínica

Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SITE-TB	Sistema de Informação de Tratamento Especiais da Tuberculose
TB	Tuberculose
TBST	Testes cutâneos baseados em antígenos de TB
TPT	Tratamento preventivo da tuberculose
WHO	World Health Organization
1HP	Regime de um mês de doses diárias de isoniazida mais rifapentina
3HP	Regime de três meses de doses semanais de isoniazida mais rifapentina
3HR	Regime de três meses de doses diárias de isoniazida mais rifampicina
4R	Regime de 4 meses de rifampicina
6H	Regime de 6 meses de isoniazida
9H	Regime de 9 meses de isoniazida

SUMÁRIO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO	15
1.1.1 A infecção por tuberculose	15
1.1.2 Contexto epidemiológico da tuberculose e da infecção por tuberculose	19
1.1.3 A tuberculose no contexto brasileiro	22
1.1.4 A tuberculose no contexto do município do Rio de Janeiro.....	23
1.1.5 Cascata do cuidado da ITB	25
1.1.6 O tratamento preventivo da tuberculose.....	26
1.1.7 Os dois ensaios clínicos randomizados antecessores a este estudo	29
1.2 JUSTIFICATIVA.....	31
2. OBJETIVOS	32
3. MÉTODO	33
3.1 DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DO ESTUDO	33
3.2 DEFINIÇÕES UTILIZADAS NO ESTUDO.....	33
3.3 ESTRUTURAÇÃO DA BASE DE DADOS DO ESTUDO	34
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	36
3.5 MÉTODOS ESTATÍSTICOS	36
3.6 QUESTÕES ÉTICAS	37
4. RESULTADOS.....	38
6. CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS	54
APÊNDICES	60
APÊNDICE A - Demonstração do impacto dos nomes não resgatados nas listas dos ensaios clínicos randomizados.	60
APÊNDICE B – Dados da amostra do estudo.....	61
APÊNDICE C - Cálculo da taxa de incidência de tuberculose (TB) por região administrativa (RA).	94
ANEXO	97
ANEXO A – Print do parecer do comitê de ética em pesquisa (CEP).....	97

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose continua sendo um sério problema de saúde pública, e o Brasil está entre os 30 países que mais contribuem com a carga global da doença no mundo.¹ No ano de 2022, foram notificados mais de 78 mil novos casos no território brasileiro.² Segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) a taxa de incidência do país (36,3 novos casos/100.000 habitantes) o enquadra numa categoria de baixa/moderada incidência de tuberculose ³, contudo a distribuição de casos e a classificação não é homogênea entre os estados brasileiros.

Uma das estratégias-chave para conter o avanço da doença é prevenir o seu desenvolvimento em pessoas já infectadas e desta forma conter a cadeia de transmissão. O risco de progressão para tuberculose doença é influenciado por diferentes fatores como o histórico do paciente, seu *status* imunológico e o tempo de exposição desde a infecção.⁴

Com o objetivo de prevenir novos casos, adota-se como política pública a oferta do tratamento preventivo da tuberculose (TPT) para indivíduos considerados em risco de desenvolver a forma ativa da doença.⁵ A indicação desse tratamento leva em consideração a relação entre risco e benefício clínico, assim como o custo-benefício envolvido. Os contatos próximos de pessoas com tuberculose pulmonar ativa representam a maior população-alvo exposta a ser avaliada para a infecção por tuberculose. De acordo com estimativas, é esperado que 3,1% dos contatos intradomiciliares de indivíduos com tuberculose ativa desenvolvam a doença em países de baixa e média renda.⁶

Em países endêmicos para tuberculose, a OMS recomenda especialmente para o tratamento da infecção por tuberculose em pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) o regime de isoniazida por 36 meses.⁷ Em regiões de baixa/moderada incidência, independentemente do status de HIV, recomendam-se os seguintes regimes: seis a nove meses de isoniazida diária, ou, preferencialmente, regimes mais curtos como uma dose semanal de rifapentina e isoniazida por três meses (3HP), uma dose diária de rifampicina mais isoniazida por três meses (3HR), uma dose diária de rifapentina mais isoniazida por um mês (1HP), uma dose diária de rifampicina por quatro meses (4R).⁷

Em regiões endêmicas com pessoas vivendo com HIV (PVHIV), os benefícios do TPT cessaram logo após seu término, provavelmente devido à reexposição e reinfeção pelo agente infeccioso⁸. No entanto, não se sabe se os benefícios de um curso de TPT se mantêm em longo prazo em regiões de moderada/alta incidência de tuberculose. Neste contexto, este estudo teve como objetivo avaliar o desfecho de tuberculose em uma população composta predominantemente de contatos, não exclusiva de PVHIV, selecionada para o TPT, observada por até 12 anos, em uma região com incidência moderada/alta.

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

1.1.1 A infecção por tuberculose

A tuberculose, também conhecida como doença do bacilo de Koch, é uma doença infectocontagiosa causada por micobactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Sua transmissão ocorre principalmente por aerossóis contaminados expelidos durante a tosse, espirro, fala ou canto, com partículas de tamanho entre um e cinco micra.⁹ A probabilidade de transmissão está relacionada à frequência, proximidade e duração do contato com o paciente fonte (caso índice) e a infecciosidade deste, assim como ao uso de proteção respiratória e ventilação do ambiente.⁹ Além disso, a progressão da doença pode ser influenciada pela variabilidade genética dos bacilos e pela resposta imunológica do hospedeiro.¹⁰

A tuberculose pulmonar é a forma mais frequente (85% dos casos)¹¹ e relevante para a saúde pública, pois é a forma responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença. Seus sintomas comuns incluem tosse persistente por mais de duas semanas, com produção de escarro, dor torácica, fadiga, perda de apetite, perda de peso, febre e sudorese noturna.⁵ No entanto, a tuberculose pode manifestar-se em outros órgãos, sendo denominada de tuberculose extrapulmonar.

Tradicionalmente, a tuberculose era abordada de forma dualista: a fase da infecção latente tuberculosa (ILTb), que é não contagiosa nem sintomática ou que tem sintomas atípicos não reconhecidos que antecedem a doença e a fase da doença ativa.¹² Atualmente, a OMS tem preferido o termo infecção por tuberculose (ITb). A progressão natural da infecção pode ocorrer por diferentes vias, como a latência, a progressão rápida, a progressão lenta ou período de ciclagem entre estágios

incipientes e subclínicos.^{10,12,13} No entanto, um dos desafios enfrentados é a disponibilidade de ferramentas de diagnóstico precisas e específicas para cada estágio, de maneira a apoiar a escolha da melhor intervenção terapêutica.

A ITB é caracterizada pela presença de resposta imunológica ao bacilo, detectada por meio da prova tuberculínica (PT) ou dos ensaios de liberação do interferon-gama (*Interferon-Gama Release Assay* - IGRA).¹⁴ Contudo, estes testes são indiretos e imperfeitos, pois detectam a resposta imunológica do indivíduo à exposição ao bacilo, e não a carga microbiológica ou viabilidade do bacilo.¹⁵ Portanto, um resultado positivo para os testes de ITB, por si só, não é um indicador definitivo de risco de progressão para a doença, uma vez que o indivíduo pode não ter mais os bacilos viáveis, mas ainda apresentar evidências imunológicas de infecção anterior.

De acordo com estudos^{6,16} há uma probabilidade maior de desenvolvimento da tuberculose logo após a ocorrência de uma ITB, especialmente durante o primeiro e segundo ano. Por essa razão, é importante investigar a exposição recente a casos confirmados de tuberculose pulmonar ou laríngea devido ao fator de risco associado.

A PT é um teste centenário e considerado como método padrão no Brasil, além de ser mais custo-efetivo em relação aos IGRAs.¹⁷ A PT consiste na inoculação intradérmica da tuberculina no antebraço, utilizando o derivado proteico purificado (PPD) RT-23, que é o tipo de tuberculina utilizado no Brasil.¹⁸ A leitura da reação epidérmica é feita entre 48 e 72 horas após a aplicação, considerando o teste positivo quando o endurecido alcança 5 mm ou mais nos grupos de maior risco (contatos e PVHIV). Todavia, o teste pode sofrer interferência, resultando em falsos-positivos devido à vacina BCG (*Bacilo Calmette-Guérin*) e de infecção por micobactérias não tuberculosas¹⁷⁻¹⁹, além de apresentar resultados falsos-negativos em hospedeiros imunocomprometidos.²⁰ A grande vantagem da PT é dispensar a necessidade de laboratórios e poder ser realizada em casa ou em comunidades remotas. Atualmente, a possibilidade de leitura do teste à distância utilizando *smartphones* pode vir a reduzir as perdas de participantes na cascata do cuidado da ITB.¹⁹

Por outro lado, o IGRA consiste num exame de sangue que possui a vantagem de detectar a resposta imune a antígenos específicos de *M. tuberculosis*, os quais não estão presentes na vacina BCG ou em micobactérias não tuberculosas. Ele é mais específico para a infecção do que a PT, porém pode apresentar resultados falso-negativos em pessoas com sistema imunológico comprometido. O IGRA não precisa ser interpretado por um profissional de saúde, mas requer uma rede de laboratórios

estabelecida para dar suporte às análises, além de punção venosa. Em 2020, o IGRA foi incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS) para detecção de ITB em pessoa vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV), crianças em contato com casos de tuberculose ativa e pacientes candidatos à transplante de células-tronco hematopoéticas.²¹ Em 2022, houve um parecer favorável para a ampliação do uso do IGRA para ITB em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas em uso de imunossupressores e receptores de transplantes de órgãos sólidos.²²

Na perspectiva do Monitoramento do Horizonte Tecnológico, em 2022, a OMS avaliou e recomendou uma nova classe de testes diagnósticos, testes cutâneos baseados em antígenos de TB (TBST) para o diagnóstico de ITB. Os testes apresentaram especificidade semelhante ao do IGRA, uma vez que utilizam os mesmos antígenos. O novo teste apresenta a vantagem de ser um teste cutâneo e, portanto, dispensar a rede laboratorial ²³ e possuir especificidade semelhante ao IGRA.¹⁹

A falta de testes disponíveis comercialmente que utilizem biomarcadores específicos (assinatura genética) para detecção do agente infeccioso dificulta a previsão de sucesso ou falha dos tratamentos, especialmente, da reativação da ITB. Isso também acarreta desafios adicionais nas pesquisas que abordam o TPT, pois se faz necessária uma coorte com muitos pacientes acompanhados por longo período para se estimar os efeitos dos tratamentos. ²⁴

Mesmo sendo imperfeitos, os testes atuais indicam que pessoas com resultado positivo se beneficiam mais do TPT em termos de redução do risco de desenvolver a doença (Tabela 1). Em uma metanálise que avaliou populações não tratadas, as taxas de incidência de tuberculose foram maiores em pessoas com resultados positivos nos testes PT e IGRA em comparação com as que tiveram resultados negativos. Por exemplo, contatos próximos de tuberculose com resultado positivo tiveram as seguintes taxas de incidência: 22,4/ 1000 pessoa ano (ppa) (IC 95%: 12,1; 41,8) para o teste IGRA e 10,5/ 1000 ppa (IC 95%: 7,7; 14,3) para PT (≥ 5 mm). Enquanto, para contatos próximos com teste negativo, a razão das taxas de incidência foram: 13,1/ 1000 ppa (IC 95%: 3,3; 51,9) para o teste IGRA e 3,7/ 1000 ppa (IC 95%: 2,1; 6,5) para PT (≥ 5 mm).⁴

As taxas de progressão para tuberculose ativa são mais altas entre contatos de tuberculose, PVHIV, imigrantes recentes ou refugiados e pessoas em diálise. A exposição à infecção é maior em pessoas privadas de liberdade e profissionais de

saúde (Tabela 1).²⁵ Esses dados são importantes, pois a testagem em massa e o TPT não são recomendados para a população em geral devido às limitações de diagnóstico e ao custo-benefício dos tratamentos.²⁶

Tabela 1 – Comparação do risco de desenvolver tuberculose comparado entre teste para infecção por tuberculose positivo e negativo.

População	Taxa de TB/ 1000 ppa (IC 95%) Teste positivo	Razão da taxa de incidência (IC 95%) Teste negativo
Contatos próximos ou casuais		
IGRA	13,3 (10,8; 16,4)	8,4 (5,2; 13,5)
PT (≥5 mm)	8,4 (4,3; 16,5)	12,5 (6,9; 22,5)
PVHIV		
IGRA	16,9 (10,5; 27,3)	11,0 (4,6; 26,2)
PT (≥5 mm)	27,1 (15,0; 49,0)	11,1 (6,2; 19,9)
Diálise		
IGRA	3,4 (1,1; 10,7)	7,0 (0,7; 67)
PT (≥5 mm)	11,8 (0,7; 200,7)	1,5 (0,7; 3,3)
Transplantados		
IGRA	6,7 (2,2; 20,4)	2,5 (1,0; 6,0)
PT (≥5 mm)	1,0 (0; 64)	0,6 (0,1; 3,0)
Imunocomprometidos		
IGRA	4,8 (0,1; 279,2)	48,1 (5,4; 430,7)
PT (≥5 mm)	5,4 (1,8; 16,9)	6,6 (1,8; 24,2)
Maiores de 65 anos		
IGRA	11,2 (8,3; 15,1)	1,3 (0,1; 14,1)
PT (≥10 mm)	3,6 (2,1; 6,0)	2,2 (0,9; 5,2)
Imigrante recente ou refugiado		
IGRA	10,7 (8,1; 14,1)	10,9 (6,3; 18,9)
PT (≥5 mm)	9,5 (4,3; 21,0)	6,4 (2,4; 16,5)
Pessoa privada de liberdade		
PT (≥10 mm)	45,0 (9,0; 224,6)	31,0 (4,1; 233,9)
Fator de risco ocupacional		
IGRA	3,0 (1,7; 5,4)	4,9 (0,5; 48,3)

PT (≥ 5 mm)	3,6 (1,2; 11,1)	0,5 (0,1; 5,0)
-------------------	-----------------	----------------

Elaborado pela autora. Fonte: adaptado do artigo Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m549> Nota: TB: tuberculose, ppa: por 1000 pessoa-ano; PT: prova tuberculínica, IGRA: Ensaio de liberação de interferon-gama.

1.1.2 Contexto epidemiológico da tuberculose e da infecção por tuberculose

Estima-se que um quarto da população mundial se encontre com a ITB ²⁷, e cerca de 10% dessas pessoas desenvolvem a doença se não tratadas.²⁸ Embora seja uma doença curável e evitável, em 2021 foram notificados aproximadamente 10,6 milhões de novos casos da doença no mundo. A taxa de mortalidade por tuberculose é alta (cerca de 50%) quando nenhum tratamento é administrado. É a principal causa de morte entre PVHIV e uma das principais causas de morte relacionadas à resistência microbiana.⁹ Em 2021, no mundo, foram 1,4 milhão de óbitos entre pessoas soronegativas, além de 187 mil óbitos entre PVHIV ²⁹.

Apesar de se tratar de uma doença milenar, somente nas últimas décadas houve mobilização internacional significativa para eliminá-la.³⁰ O maior número de pessoas com tuberculose se concentra em 30 países, predominantemente de baixa e média renda. Estas regiões apresentam determinantes sociais, tais como, precárias moradias, alta densidade populacional, condições de trabalho inadequadas e inacessibilidade aos serviços de saúde que contribuem para disseminação do bacilo e desenvolvimento da doença.³¹

Em 1993, a OMS reconheceu a tuberculose como uma emergência mundial. ³² No ano seguinte foi proposto o programa DOTS (tratamento diretamente observado de curta duração) para expandir o acesso e sistematizar a cobertura e os programas de tuberculose em várias regiões do mundo. O programa foi baseado em cinco componentes principais: compromisso governamental, detecção de casos por baciloscopia de escarro, tratamento padronizado com supervisão direta, fornecimento regular de medicamentos e um sistema de registro e relatórios padronizados. A gestão e execução local, a partir de unidades básicas de saúde, com o objetivo de atender cerca de 100.000 a 150.000 habitantes, foi uma característica inovadora do programa.³³

Posteriormente, a OMS lançou a *Stop TB Strategy* (2006) com metas para reduzir a carga global de tuberculose até 2015, com foco no aperfeiçoamento do DOTS, na coinfeção tuberculose/HIV (TB/HIV), na tuberculose multirresistente (MDR-TB) e na capacitação de profissionais. Em continuidade às tratativas sobre tuberculose, o mais recente programa da OMS, *End TB Strategy* (2017), anseia pelo fim da endemia no mundo até 2050, com ênfase na prevenção integrada ao cuidado e no investimento em pesquisa e inovação.³⁴ Para atingir as metas globais, o TPT é um componente essencial.

Dentre os 10 principais indicadores para monitorar a implementação da *End TB Strategy* destacam-se: a) o número de pessoas elegíveis em tratamento para ITB por grupos prioritários (pessoas recém inscritas em programas de HIV e contatos que residem em domicílios com indivíduos com tuberculose pulmonar confirmados bacteriologicamente), b) cobertura de investigação de contato, avaliando a proporção de contatos de pessoas com tuberculose confirmada que foram avaliados, c) cobertura de tratamento com novos medicamentos para tuberculose, avaliando a proporção de pacientes tratados com esses medicamentos em relação aos elegíveis.

Em 2018, ocorreu um marco quando a Organização das Nações Unidas (ONU) assumiu o compromisso de eliminar a tuberculose, considerando as metas estabelecidas pela Agenda 2030 dos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS) e as metas da *End TB Strategy*.³⁵ Naquele momento, esperava-se que até o ano de 2022, cerca de 30 milhões de pessoas recebessem o TPT. Esse compromisso envolvia o tratamento de 6 milhões de PVHIV e 24 milhões de contatos (4 milhões de crianças menores de 5 anos e 20 milhões de contatos a partir de 5 anos de idade).

Contudo, até o ano de 2021, apenas 12,5 milhões de pessoas o fizeram, dos quais 10,3 milhões eram PVHIV. A meta estabelecida não foi alcançada devido à baixa cobertura dos contatos de tuberculose, que atingiu apenas 2,2 milhões de pessoas. Por outro lado, observou-se o oposto para as PVHIV, provavelmente devido à sua participação em programas de tratamento com antirretrovirais, o que pode facilitar o cuidado com TPT. Os resultados parciais das metas globais estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1. Metas para o fim da epidemia global de tuberculose.

	Meta	Resultados parciais
ODS		
Objetivo 3.3	Até 2030, acabar com a epidemia de TB.	-
	Reduzir em 80% a taxa de incidência de tuberculose (casos novos e recidivas por 100.000 habitantes por ano) até 2030, em comparação com 2015.	Redução de 11% (2015 - 2020)
	Meta parcial: redução de 20% entre 2015 e 2020.	Redução de 10% (2015 - 2021)
	Meta parcial: redução de 50% entre 2015 e 2020.	
OMS		
<i>End TB Strategy</i>	Reduzir em 90% o número anual de mortes por tuberculose até 2030, em comparação com 2015.	Redução de 9,2% (2015 - 2020)
	Meta parcial: redução de 35% entre 2015 e 2020.	Redução de 5,9% (2015 - 2021)
	Meta parcial: redução de 75% entre 2015 e 2025.	
	Nenhum domicílio afetado pela tuberculose enfrente custos catastróficos até 2020 ^a .	Redução de 47% (2015 - 2020)
	Meta parcial: 0% até 2020.	
	Meta parcial: 0% até 2025	Redução de 48% (2015 - 2021)
ONU		
Declaração da Reunião de Alto Nível das Nações Unidas sobre TB ³⁶	40 milhões de pessoas tratem tuberculose de 2018 a 2022	Alcance de 66% (2021)
	Pelo menos 30 milhões de pessoas recebam tratamento preventivo de tuberculose entre 2018 e 2022.	Alcance de 42% (2021)
	Financiamento de pelo menos US\$ 13 bilhões por ano para acesso universal à prevenção, diagnóstico, tratamento e cuidados da tuberculose até 2022.	Alcance de 41% (2021)
	Financiamento de pelo menos US\$ 2 bilhões por ano para pesquisa de tuberculose de 2018 a 2022.	Alcance de 45% (2021)

Elaborado pela autora. Fonte: adaptado do *Global TB Report 2022 e 2021* da OMS.²⁹¹¹ ODS: Objetivos do Desenvolvimento Sustentável. OMS: Organização Mundial da Saúde. ONU: Organização das Nações Unidas. TB: tuberculose

1.1.3 A tuberculose no contexto brasileiro

O Brasil figura em duas listas prioritárias da OMS no combate à tuberculose: uma do grupo dos países com maior número absoluto de casos e outra do grupo de coinfeção por TB/HIV.³⁷

A classificação da taxa de incidência no Brasil é heterogênea. No estado do Amazonas a incidência é 2,3 vezes maior que a nacional (84,1 casos/100.000 pessoas por ano), Roraima 2,1 vezes (75,9 casos/100.000 pessoas por ano) e Rio de Janeiro, 1,9 vezes (68,6 casos/100.000 pessoas por ano)³⁸. Estes e mais três estados se enquadram na classificação de incidência moderada /alta (entre 50-99 casos por 100.000 mil pessoas por ano) enquanto o Distrito Federal contrasta com baixa incidência (<10 casos/100.000 pessoas por ano). O país registrou um total de 78.057 casos novos de TB em 2022 e 4531 mortes por TB em 2021, resultando em um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos por 100 mil habitantes.³⁸

Para ampliar o combate à tuberculose, o Brasil atualizou o plano nacional Brasil Livre da Tuberculose em 2022, com o objetivo de pôr fim à doença como problema de saúde pública no país.¹ O plano estabelece metas concordante com as metas do *End TB Strategy*, como reduzir em 90% o coeficiente de incidência de TB em comparação aos dados de 2015, o que representa menos de 10 casos por 100 mil habitantes até 2035. Além disso, busca-se reduzir em 95% o número de mortes por tuberculose em relação a 2015, ou seja, menos de 230 até 2035. O plano foi construído considerando a heterogeneidade dos indicadores epidemiológicos, indicadores operacionais e características socioeconômicas das regiões brasileiras. Para cada cenário foram elaboradas estratégias individualizadas e posteriormente agrupadas no nível de município.

Em abril de 2023, foi criado por meio do Decreto nº 11.494, o Comitê Interministerial para a Eliminação da Tuberculose e de Outras Doenças Determinadas Socialmente (Cieds) sob coordenação do Ministério da Saúde. O comitê é composto por nove ministérios e tem duração prevista até primeiro de janeiro de 2030. Desta forma, pretende-se antecipar o alcance das metas da OMS de 2035 para 2030.

No âmbito do tratamento da tuberculose, o Brasil adota a notificação compulsória da tuberculose ativa ³⁹. O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) é responsável por receber as notificações dos casos de

tuberculose confirmados laboratorialmente ou por critérios clínicos. O Sinan é considerado um sistema de boa qualidade.⁴⁰ Os dados das notificações referentes à investigação da doença e tratamento apoiam a publicação anual do Boletim Epidemiológico de Tuberculose do Ministério da Saúde e o repasse financeiro para os programas de saúde relacionados.

Por sua vez, o Ministério da Saúde, por meio do "Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil (2018)"¹⁷ dispõe sobre as diretrizes para o tratamento da ITB. Recomenda-se a notificação das pessoas com ITB que iniciam o TPT no Sistema de Informação para Notificação das Pessoas em Tratamento da Infecção Latente por *Mycobacterium tuberculosis* (IL-TB). Embora a notificação tenha sido recomendada a partir de 2014, o sistema de informação correspondente foi criado apenas em 2018. O objetivo desse indicador epidemiológico é fornecer informações sobre o perfil de tratamento e, assim, contribuir para a avaliação e o planejamento das ações de vigilância da tuberculose. Entre 2018 e 2021, 76.576 pessoas foram notificadas no IL-TB.⁴¹ Deste total, 56% correspondem a contatos de pessoas com tuberculose. Ressalta-se que a pandemia da Covid-19 causou interrupções nos serviços dedicados à tuberculose na maioria dos países.⁴² Em 2020, houve redução do número de pessoas diagnosticadas, notificadas e com acesso ao tratamento.²⁹

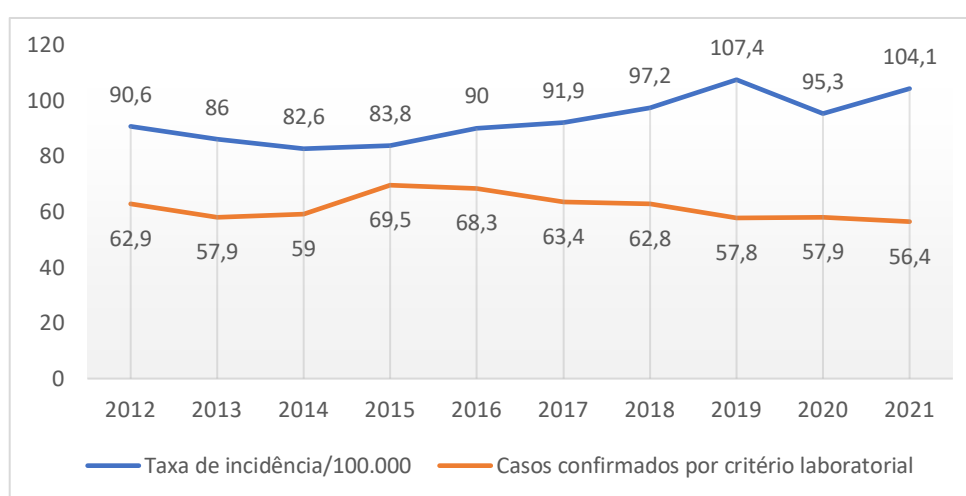
1.1.4 A tuberculose no contexto do município do Rio de Janeiro

Em 2021, a taxa de incidência de tuberculose no município do Rio de Janeiro foi de 104,1 casos por 100.000 habitantes⁴³, o que classifica a região como endêmica (100 a 299 casos por 100.000 habitantes) de acordo com os critérios da OMS. O Rio de Janeiro é o segundo município brasileiro mais populoso do Brasil, situado no terceiro estado com maior população.⁴⁴ Os casos de tuberculose se concentram nas áreas de maior densidade demográfica e maior vulnerabilidade social do município.

Em 1993, a Secretaria Municipal de Saúde do RJ dividiu a região em 10 áreas programáticas (AP) para melhor gerenciar os serviços de saúde. As AP com taxas mais altas de tuberculose são a AP1 e AP5.1. Nessas regiões se localizam complexos de sistemas prisionais, como por exemplo o complexo penitenciário de Gericinó, composto por 26 cadeias públicas.⁴³

No período de 2012 a 2021 (Figura 1), observa-se um acréscimo contínuo de novos casos de tuberculose a partir de 2015. No ano de 2020, primeiro ano da pandemia da Covid-19, ocorreu a redução em 10% das notificações, como também foi observado globalmente. Adicionalmente, tem havido uma diminuição gradual do diagnóstico por meio de exames laboratoriais nos últimos anos, o que implica que uma parcela significativa de diagnósticos é feita com base em critérios clínicos.

Figura 1. Taxa de incidência de tuberculose e casos confirmados por critério laboratorial por 100 mil habitantes, Município do Rio de Janeiro, 2012-2021.



Fonte: Boletim Epidemiológico/MRJ. Tuberculose no município do Rio de Janeiro: perspectivas e desafios. Março de 2022. Confirmados por critério laboratorial: pessoas com tuberculose que apresentaram pelo menos um resultado positivo nos exames laboratoriais (baciloscopia de escarro, teste rápido molecular para tuberculose ou cultura de escarro).

Considerando a cascata do cuidado da tuberculose, o ápice de investigação dos contatos de tuberculose pulmonar confirmados laboratorialmente ocorreu em 2016, com 68,2%. Em 2021, apenas 38,9% dos contatos foram avaliados no município, porcentagem abaixo da média nacional, que alcançou 69,1% no mesmo ano.⁴⁵ Contudo, o número de tratamentos preventivos em contatos no município tem mostrado um crescimento contínuo desde 2018, alcançando 1213 tratamentos em 2021.⁴³

1.1.5 Cascata do cuidado da ITB

A cascata do cuidado da ITB é entendida como a jornada do indivíduo desde a triagem até a conclusão do tratamento. São consideradas como etapas essenciais: 1) identificação de contatos domiciliares ou contatos próximos de tuberculose, 2) testagem para ITB, 3) avaliação médica para exclusão da tuberculose ativa, 4) prescrição do tratamento, 5) aceitação do tratamento e 6) conclusão do tratamento.⁴⁶

Em cada etapa, são observadas perdas significativas, o que fragiliza a prevenção da tuberculose. Globalmente, estima-se que apenas 71,9% (IC 95%: 71,8; 72,0) das pessoas elegíveis para o teste concluam o diagnóstico, 43,7% (IC 95%: 42,5; 44,9) concluam a avaliação médica, 35,0% (IC 95%: 33,8; 36,4) recebam a recomendação do tratamento e apenas 18,8% (IC 95%: 16,3; 19,7) completem o tratamento, caso iniciado.⁴⁷

Um estudo realizado em três cidades brasileiras, entre aquelas com maiores taxas de incidência de tuberculose, revelou que as principais perdas ocorrem na identificação dos contatos (43%) e na realização da PT (91%). Segundo a perspectiva destes pacientes, 81% declararam que aceitariam o TPT se prescritos, e 67% tinham conhecimento que poderiam transmitir a tuberculose caso não o fizesse.⁴² No entanto, a estimativa brasileira indica que apenas 11% dos contatos iniciam o TPT e 6% o concluem.⁴³

Uma intervenção educacional em clínicas brasileiras para melhorar o tratamento da ITB em contatos concluiu que treinamentos em serviço aumentaram o número de contatos que iniciaram o TPT. Isso porque ainda prevalecem lacunas de conhecimento dos profissionais e serviços de saúde, bem como, o estigma da doença por parte dos pacientes.⁴⁸

Além das barreiras estruturais nos serviços de saúde, é importante considerar a relutância dos profissionais de saúde em tratar indivíduos assintomáticos e a resistência desses indivíduos em serem tratados, juntamente com os custos e a carga para os sistemas de saúde e para o indivíduo. O acesso a testes diagnósticos para a ITB também é um desafio a ser enfrentado. Superar essas barreiras comportamentais é essencial para melhorar o alcance da meta global estabelecida pela ONU que alcançou apenas 9,2% dos tratamentos preventivos em contatos.

1.1.6 O tratamento preventivo da tuberculose

Em termos de prevenção da tuberculose, existe apenas uma vacina comercial difundida mundialmente, a vacina BCG (*Bacille Calmette-Guérin*)⁴⁹. Outras vacinas estão em fase de pesquisa clínica.^{50,51} A BCG está presente no calendário vacinal da OMS desde 1974. Embora seja uma medida importante de prevenção da doença, ela não é suficiente para controlar a disseminação da tuberculose. Ela não é eficaz em adultos para a prevenção da tuberculose pulmonar, ainda que proteja contra as formas graves de tuberculose (tuberculose miliar e meningite tuberculosa) em recém-nascidos e crianças.²⁷ A proteção contra a tuberculose pulmonar em crianças é variável (de 0% a 80%) e depende da exposição preexistente a *M. tuberculosis* e a outras micobactérias.⁴⁹ A falta de padronização na fabricação da vacina e heterogeneidade global das cepas de BCG podem justificar a variação da eficácia.⁵² No Brasil, a vacina BCG está no calendário vacinal infantil. É fornecida gratuitamente, em dose única, preferencialmente ao nascer. Já em países de alta renda, a vacinação não é recomendada considerando a baixa carga de tuberculose e as inconsistências na prevenção da tuberculose pulmonar.⁵³

Diante deste cenário, o TPT é atualmente a única opção terapêutica disponível para se evitar o desenvolvimento da tuberculose pulmonar em adultos com ITB. As diretrizes nacionais recomendam o tratamento preventivo a todos os contatos de casos de tuberculose pulmonar, uma vez detectada a ITB por meio do resultado diagnóstico positivo e excluída a tuberculose ativa. (1) A OMS recomenda que o tratamento para ITB seja oferecido sem testagem ou independentemente do resultado do teste a crianças menores de 5 anos e PVHIV nos cenários em que estes exames podem constituir uma barreira ao TPT, a fim de se evitar oportunidades de tratamento perdidas.¹⁴ Crianças menores de 5 anos e PVHIV podem desenvolver rapidamente a doença após a exposição, sendo assim exigir os testes diagnósticos pode contribuir para atrasos na cadeia do cuidado.¹⁹

A eficácia dos regimes preventivos atualmente recomendados pela OMS varia de 60% a 90%.⁵⁴ Esta variação se deve à duração e adesão ao tratamento.¹⁸ São eles: 6H, 9H, 4R, 3HR, 3HP, 1HP.⁵⁴ No Brasil, quatro regimes são recomendados: 6H a 9H, 4R¹ e 3HP⁵⁵. Historicamente, o TPT surgiu logo após os tratamentos da tuberculose ativa. A isoniazida, fármaco antibiótico, é empregado no tratamento da TB

desde 1952. Ao longo dos anos, a dose e o período de tratamento foram ajustados de maneira que se obtivesse a melhor relação risco-benefício.

Desde 2015, a OMS recomenda a rifampicina por quatro meses para o TPT.⁵⁶ Ela se destaca nos tratamentos preventivos por proporcionar uma melhor adesão devido a ter um tempo de tratamento menor, apresentar menos eventos adversos e não ter eficácia inferior a nove meses de isoniazida.^{56 57} A preferência por TPT de curta duração é motivada pela importante premissa de que a eficácia terapêutica depende da conclusão do tratamento. Regimes longos de seis a nove meses de isoniazida têm menor adesão em relação aos regimes de três e quatro meses compostos por rifampicina⁵⁷⁻⁶⁰ ou de um e três meses de rifapentina, sem perder a eficácia.⁶¹⁻⁶³ Grande parte dos indivíduos que recebe TPT é saudável e/ou assintomático e as reações adversas ao tratamento provavelmente influenciam sua conclusão.⁷

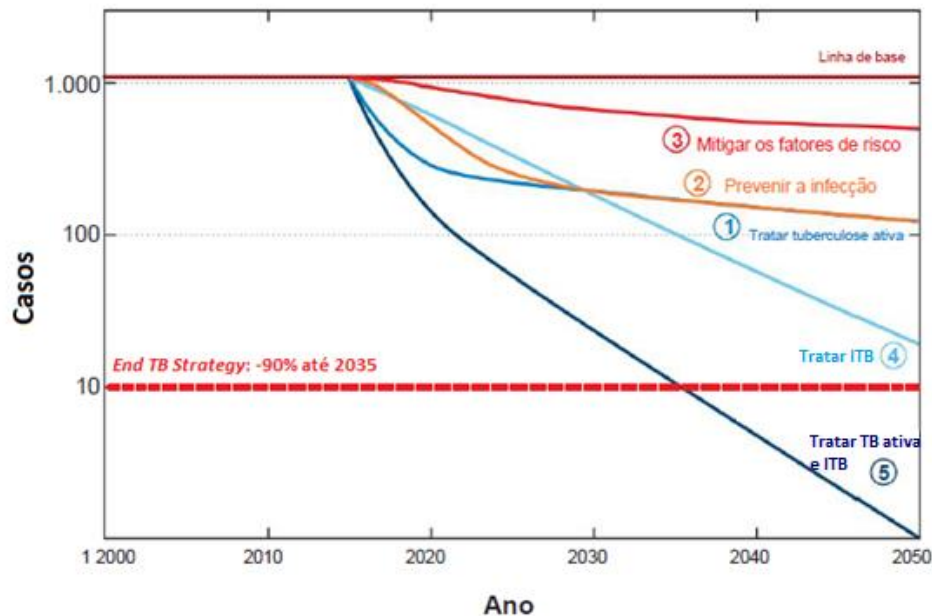
Contudo, a rifampicina é contraindicada para PVHIV em uso de inibidores de protease e dolutegravir (um anti-retroviral). Como alternativa ao tratamento de curta duração utilizando rifampicinas utilizam-se os regimes de rifapentina associada à isoniazida por um mês (1HP) ou três meses (3HP). Estudos apontam a não inferioridade destes regimes em relação ao tratamento de nove meses⁶¹ ou seis meses⁶⁴ de isoniazida.

Não se recomenda repetir o tratamento da ITB em pessoas que já fizeram o curso completo de um tratamento ou que já se trataram para tuberculose, exceto em situações especiais. Por exemplo, PVHIV que foram expostas ou reexpostas a um paciente fonte com tuberculose pulmonar com confirmação laboratorial devem realizar novo tratamento preventivo, sob indicação médica de acordo com as recomendações nacionais.¹⁷

A modelagem matemática representada na Figura 2 mostra a importância do TPT. Ele seria a medida isolada com melhor resultado em longo prazo para se atingir as metas globais para o fim da epidemia de tuberculose comparado às outras medidas, tais como, prevenir a infecção, tratar a tuberculose ativa ou eliminar os fatores de risco. De acordo com esta modelagem, tratar a tuberculose ativa e a ITB é a estratégia mais eficiente para eliminar a tuberculose até 2050.⁶⁵ A ONU tinha como meta tratar 30 milhões de pessoas com ITB entre 2018-2022, contudo apenas 42% foram atingidas até 2021 (Quadro 1). Desempenho menos sucedido para os contatos de

peças com tuberculose, 9,2% (2,2/24 milhões de contatos tratados). O que reforça a complexidade da cascata do cuidado da ITB.

Figura 2. Estratégias para eliminar a tuberculose.



Fonte: Dye C, Glaziou P, Floyd K, Ravigliione M. Prospects for tuberculosis elimination. *Annu Rev Public Health*. 2013; 34:271-86. Abreviaturas: TB – tuberculose, ITB - infecção de tuberculose correspondente ao TPT (tratamento preventivo da tuberculose).

O TPT é eficaz tanto para PVHIV⁸ quanto em pessoas soronegativas⁶⁶ para a redução do risco de adoecimento. Contudo, ainda não se sabe ao certo a duração do efeito protetor do TPT.⁶⁷ Considerando a exposição e a progressão da doença em diversos cenários de incidência de tuberculose, um dos questionamentos sobre o TPT é por quanto tempo ele deve ser administrado - contínuo, em intervalos programados, em um único curso - para fornecer uma proteção duradoura.

Em regiões de alta incidência de tuberculose como em Botsuana, [545/100.000 habitantes (2009)], a incidência de tuberculose e mortes por tuberculose foram mais baixas em PVHIV que realizaram o tratamento por 36 meses de isoniazida do que naquelas que realizaram por seis meses.⁸ No entanto, em uma análise posterior de longo prazo, por até sete anos pós ensaio clínico randomizado (ECR), constatou-se que o efeito protetor de 36 meses de isoniazida foi perdido logo após a descontinuação do TPT.⁶⁸ A reinfecção é uma das hipóteses levantadas para a perda do efeito protetor nesta região de alta taxa de incidência. Igualmente, na África do Sul, também em um

cenário de alta transmissão [3.000/100.000 mineiros (2008)], o ECR que comparou os regimes de 6H, três meses de isoniazida e rifapentina (12 doses semanais, 3HP) e isoniazida prolongada em PVHIV mostrou que a proteção foi significativamente maior durante o tratamento, mais uma vez sugerindo a duração limitada do efeito protetor do TPT. No entanto, observou-se redução na mortalidade, em PVHIV no estudo Temprano, realizado na Costa do Marfim, região de alta incidência, quando associados terapia antirretroviral e 6H imediatamente após o diagnóstico, uma proteção por até seis anos.⁶⁹ Complementarmente, nas regiões nas regiões endêmicas da África do Sul, Etiópia e Moçambique, em PVHIV, não se observou benefício adicional no reforço do curso dos TPT após um ano de tratamento.⁶³

No entanto, no Rio de Janeiro, Brasil, região com moderada/alta incidência [93/100.000 população (2009)], foi relatada proteção por até sete anos em PVHIV participantes do ensaio THRio após a conclusão do tratamento de 6H mais terapia antiretroviral.⁶⁷ Ressalta-se que PVHIV no Brasil recebem um curso de TPT em cada exposição conhecida a uma pessoa com tuberculose pulmonar confirmada, o que pode explicar o achado. Não há informações disponíveis sobre quantas PVHIV nesta coorte foram reexpostas ou quantas receberam novo curso de TPT.

Em outra cidade brasileira, Vitória, Espírito Santo, região de baixa/moderada incidência [34,4/100.000 habitantes (2020)], a proteção do TPT se sustentou por até 7,9 anos em uma população de contatos intradomiciliares de tuberculose pulmonar. O tratamento preventivo com isoniazida foi associado a uma diminuição de 71% nas taxas de TB (HR 0,29; IC 95% 0,10-0,82; P = 0,02) entre aqueles com PT ≥ 10 mm.⁷⁰

O TPT é eficaz e estratégico para a eliminação da tuberculose, contudo a grande maioria dos estudos foi realizada em PVHIV. Há poucas evidências em outros grupos de risco como da população de contatos, além de poucos acompanhados após os ensaios clínicos dos tratamentos preventivos, tradicionalmente, com isoniazida ou regimes encurtados.

1.1.7 Os dois ensaios clínicos randomizados antecessores a este estudo

Considerando a necessidade de testar novos regimes encurtados para o TPT, foram realizados dois ECR com o objetivo de demonstrar a não inferioridade do regime de quatro meses de rifampicina (4R) versus o regime de nove meses de isoniazida

(9H). Além disso, tinham como objetivos secundários mensurar a ocorrência de eventos adversos graves (grau 3 a 5) e a taxa de adesão aos regimes.

Ambos os regimes de tratamento consistiam em doses diárias e autoadministradas em adultos⁵⁷ e crianças⁶⁰. Os participantes foram acompanhados por até 28 meses para adultos e 16 meses para crianças após a randomização.

Para ser considerado um tratamento completo, os participantes deveriam ter tomado 80% ou mais das doses dentro do tempo permitido, o que corresponderia a até 120% dos dias estabelecidos para os regimes de 4 ou 9 meses. Isso significa, no mínimo 96 doses deveriam ser tomadas em até 146 dias para 4R, e no mínimo 216 doses em até 324 dias para o regime de 9H.

Os dois ECR foram conduzidos simultaneamente entre 2009 e 2014. O primeiro estudo recrutou 6012 adultos de nove países (Austrália, Benin, Brasil, Canadá, Gana, Guiné, Indonésia, Arábia Saudita, Coreia do Sul), enquanto o segundo envolveu 829 crianças de sete países (Austrália, Benin, Brasil, Canadá, Gana, Guiné, Indonésia). Considerando o recorte dos participantes brasileiros, 888 adultos e 118 crianças foram recrutados em três centros de saúde da cidade do Rio de Janeiro: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ), Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (Fundação Oswaldo Cruz/Fiocruz) e Hospital Geral da Santa Casa de Misericórdia (então afiliada à Universidade Gama Filho).

Para serem incluídos nos ensaios, os participantes precisavam atender a certos critérios, tais como: a) ter um resultado positivo para prova tuberculina ou para o teste IGRA (não obrigatório para contatos menores de 5 anos fora do Brasil, mas mandatário no Brasil), b) ser avaliado clinicamente, incluindo uma radiografia de tórax normal para descartar tuberculose ativa, c) ter indicação de TPT. No Brasil, as recomendações eram de tratar contatos e outros participantes de alto risco com PT $\geq$ 5 mm.

Os estudos concluíram que o regime de 4R não era inferior ao regime de 9H na prevenção da tuberculose ativa. A rifampicina foi associada a taxas mais elevadas de conclusão do tratamento com uma diferença de 15,1 % (CI 95%: 12,7; 17,4) em comparação a isoniazida. Enquanto, as diferenças de taxa para eventos adversos de grau três e cinco foram -1,1% (IC 95%: -1,9; -0,4) para todos os eventos.

1.2 JUSTIFICATIVA

No Brasil, durante o período de 2013 e 2019, foram produzidas 559.457 teses e dissertações, dos quais 1342 (0,24%) estavam relacionadas à tuberculose. Ao longo desse período, houve um aumento gradual da produção acadêmica, totalizando um aumento de 38,7%. Todavia, o número de dissertações relacionadas à tuberculose reduziu 24,5%, enquanto o número de teses teve um aumento de 26%.

É importante destacar um aumento significativo de 77% no número de dissertações de mestrado profissionais abordando a tuberculose. Essas dissertações são caracterizadas pela expectativa de uma aplicação imediata do conhecimento adquirido. Os grupos de risco mais estudados nesses trabalhos foram PVHIV (8,2%) e pessoas privadas de liberdade (2,9%).⁷¹

No cenário científico global, os estudos mais frequentes têm se concentrado na população de risco composta por PVHIV, contudo ainda existem poucos estudos de longo prazo que avaliem a proteção do TPT para sobrevivida livre de tuberculose. Por exemplo, em uma busca realizada no Pubmed (via Medline) em janeiro de 2023, para os termos “*tuberculosis*” AND “*prophylaxis*” AND “HIV” obteve 729 estudos, enquanto para os termos “*tuberculosis*” AND “*prophylaxis*” AND “*household*”, 53 estudos.

Considerando que os estudos mencionados de acompanhamento em longo prazo pós TPT foram realizados em PVHIV e em cenários de endemia ou de baixa incidência, e que especificamente para o grupo de risco composto por contatos de pessoas com tuberculose não há evidências da durabilidade da proteção do TPT em longo prazo em cenários de moderada/alta incidência, este estudo tem como objetivo contribuir com tais evidências. Os resultados obtidos podem ser úteis na tomada de decisões sobre a necessidade de retratamento e também para endossar as recomendações nacionais e internacionais relacionadas ao TPT.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL:

Analisar a duração do efeito protetor em longo prazo do tratamento preventivo da tuberculose em uma região de moderada/alta incidência.

2.2 ESPECÍFICOS:

- a) estimar a incidência de tuberculose por 1000 pessoas-ano em participantes brasileiros de dois ensaios clínicos que receberam prescrição de TPT, no período de até 12 anos, para o desfecho tuberculose geral;
- b) calcular a razão do risco das incidências por pessoa-tempo, comparando o tratamento incompleto e completo, assim como dos regimes 9H e 4R completos, para os períodos de 0 a 28 meses, após 28 meses e por até 143 meses;
- c) analisar as curvas de probabilidade de risco cumulativo do tratamento incompleto e completo, assim como dos regimes 9H e 4R completos;
- d) analisar as características dos participantes com e sem tuberculose durante o período;
- e) Identificar as variáveis independentes que possam influenciar no desfecho de tuberculose durante o período.

3. MÉTODO

3.1 DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de estudo observacional, do tipo coorte, com etapas descritiva-exploratória e analítica, a partir dos dados identificados a longo prazo de dois ensaios clínicos randomizados multicêntricos.^{72 60} Os ensaios foram conduzidos para avaliar a não-inferioridade do regime de quatro meses de rifampicina (4R) em comparação ao regime de nove meses de isoniazida (9H) na prevenção da tuberculose em indivíduos com ITB. Ambos os regimes eram compostos de doses diárias autoadministradas, em adultos e crianças, com acompanhamento por até 28 meses e 16 meses respectivamente.

A população do estudo foi composta por participantes brasileiros randomizados no período de 2009 a 2014. A maioria da amostra, cerca de 86%, consistia em contatos de caso índice. Os participantes foram recrutados em três centros de saúde de alta complexidade na cidade do Rio de Janeiro.

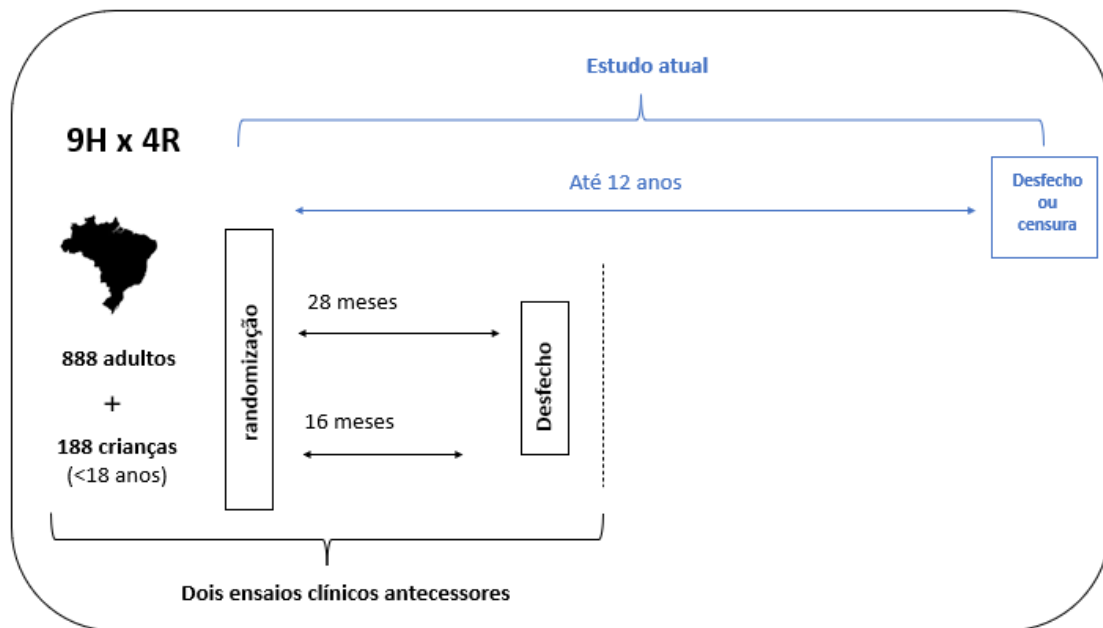
3.2 DEFINIÇÕES UTILIZADAS NO ESTUDO

Foi adotada a seguinte definição para considerar o tratamento completo: indivíduos randomizados que tenham completado 80% ou mais das doses dentro do prazo estabelecido. Para o regime de 4R, o tratamento completo requer a administração de, no mínimo, 96 doses em até 146 dias (20% a mais que os 120 dias ideais de tratamento). Já para o regime de 9H, são necessárias, no mínimo, 216 doses em até 324 dias (20% a mais que os 270 dias ideais de tratamento). Essa mesma definição foi utilizada nos dois ensaios clínicos.

Os casos de tuberculose considerados são aqueles identificados durante o ECR, acrescidos dos casos notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), excluindo duplicatas. Os casos confirmados por critério laboratorial são aqueles que apresentam pelo menos um resultado positivo nos exames laboratoriais, como baciloscopia de escarro, teste rápido molecular para tuberculose ou cultura de escarro. Os casos de tuberculose geral incluem tanto a tuberculose pulmonar quanto a extrapulmonar, com diagnóstico clínico e/ou laboratorial.

Para a estimativa da duração do efeito protetivo do TPT em longo prazo, considerou-se como data inicial a data da randomização dos dois ensaios clínicos e como data final a data da censura para o primeiro diagnóstico de tuberculose ou data de busca no Sinan (até 25 de outubro de 2021). Calculou-se a diferença das datas em dias. Considerou um ano como 365,25 dias para transformar o total de dias em anos.

Figura 3 – Esquema gráfico do estudo.



Elaborada pela autora.

3.3 ESTRUTURAÇÃO DA BASE DE DADOS DO ESTUDO

As fontes de dados do presente estudo são a lista dos participantes dos dois ensaios clínicos e a lista dos participantes localizados no Sinan até 25 de outubro de 2021. A primeira lista foi elaborada a partir de outras seis planilhas originárias dos centros de saúde onde os dados foram coletados. A variável identificadora comum entre as planilhas foi o número de identificação do participante (ID). Foram considerados para construção da primeira lista as seguintes variáveis:

- ID;
- Nome;
- Idade;

- d) Sexo;
- e) Data da randomização;
- f) Data do diagnóstico;
- g) Tipo de regime: rifampicina ou isoniazida;
- h) Completude do tratamento: completo ou incompleto;
- i) Número de doses e proporção de doses entre os regimes;
- j) Status de HIV: sim, não ou desconhecido;
- k) Contato:
 - i. Contato próximo: contato por $\geq$ quatro horas por semana, por $\geq$ uma semana com uma pessoa com tuberculose pulmonar ativa; ou
 - ii. Contato casual: contato por $<$ quatro horas por semana, com uma pessoa com baciloscopia positiva para TB pulmonar; ou
 - iii. Nenhum contato conhecido com uma pessoa com tuberculose pulmonar ativa;
- l) Uso de droga recreativa: sim ou não;
- m) Fumante: nunca, atualmente ou ex-fumante;
- n) Imunossupressão: diabetes, insuficiência renal, terapia com inibidores de TNF α ; terapia antirrejeição de transplante, outra condição ou terapia imunossupressora ou nenhuma condição imunossupressora;
- o) Diagnóstico anterior de ITB: sim, não ou desconhecido.
- p) Resultado da primeira radiografia: normal ou sugestiva de tuberculose.

Para a segunda lista, realizou-se a busca de casos de tuberculose ativa no Sinan (base de casos do estado do Rio de Janeiro), a partir da lista de nomes dos participantes randomizados associada aos atributos de sexo, data de randomização e idade. Como variáveis de interesse, foram coletas das fichas do Sinan:

- a) Nome;
- b) Data do diagnóstico;
- c) Exames confirmatórios (laboratoriais e/ou radiografia);
- d) Tipo de tuberculose;
- e) Status de HIV;
- f) Alguma condição que caracterizasse maior risco ou maior exposição;

g) Bairro da residência.

Em caso de conflito com as datas de diagnóstico entre ECR e Sinan, prevaleceu a data mais antiga do registro.

Para detalhamento dos dados sociodemográficos, pesquisaram-se as seguintes variáveis: o índice de desenvolvimento humano (IDH) e taxa de incidência de tuberculose por regiões de saúde onde se encontra o bairro de residência dos participantes da ECR. Para calcular a taxa de incidência, utilizou-se o número de casos de tuberculose na região^{73,74} dividido pela população estimada para o ano de 2020.⁷⁵

Os resultados foram estratificados em grupos para variável de exposição tratamento (TPT não completo versus TPT completo) e regime (rifampicina versus isoniazida).

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para ser incluído nos ensaios clínicos randomizados, era necessário ter um resultado positivo para prova tuberculina ou para o teste IGRA (não obrigatório para crianças menores de 5 anos), ser avaliado clinicamente, incluída radiografia de tórax normal para descartar tuberculose ativa, além de indicação de tratamento para isoniazida.

Foram excluídos do estudo todos os nomes que estavam nas listas iniciais dos dois ensaios clínicos randomizados, que, no entanto, não era possível associar ao número ID válido da lista mestre.

3.5 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Na etapa descritiva, as variáveis de interesse foram categorizadas e descritas por meio de frequências relativas. As diferenças dos efeitos da completude do tratamento e regimes foram resumidas usando as taxas de incidência cumulativa de tuberculose por pessoas-ano (ppa) e a razão dos riscos de incidência cumulativa, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Na etapa analítica, a estimativa da duração do efeito protetivo do TPT em longo prazo foi resumida utilizando-se a função probabilidade de risco cumulativo – função

de falha. Esta é o inverso da função de sobrevivência, conhecida como função de Kaplan Meier, e é definida como o complemento da probabilidade de sobrevivência até o tempo t . Em outras palavras, a função de falha, denotada por $F(t)$, é a probabilidade acumulada de falha, ou seja, da ocorrência do evento, até o tempo t . A relação entre a função de sobrevivência ($S(t)$) e a função de falha ($F(t)$) é dada por: $F(t)=1-S(t)$.

O teste log-rank foi utilizado para determinar se essas curvas podem ou não ser consideradas diferentes estatisticamente. Utilizou-se como referência para testar a hipótese nula (ausência de diferença estatística, $p\text{-valor} > 0,05$) e hipótese alternativa (há diferença de efeitos entre TPT incompleto versus completo ou diferença entre os regimes 9H versus 4R, $p\text{-valor} \leq 0,05$).

Foi realizada uma regressão de Cox a fim de verificar quais variáveis influenciaram no desfecho tuberculose. Foram elas: completude do TPT, tempo de contato com um caso índice, média de idade da amostra, o sexo, o uso ilícito de drogas, uso de imunossupressores, diagnóstico prévio de ITB, radiografia com indícios de anormalidade, status de fumante, status de HIV. Todas as variáveis foram extraídas do RCT, exceto status de HIV que teve informações complementares do Sinan para os casos confirmados de tuberculose.

3.6 QUESTÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Fluminense em Campos, Rio de Janeiro, em 04 de outubro de 2021, nº 5.018.418 (ANEXO A). O CEP dispensou a necessidade de novo termo de consentimento livre e esclarecido. Os ECR receberam aprovação inicial do Conselho de Revisão Ética do Centro de Saúde da Universidade McGill (OCC# 2009-100, 24 de julho de 2009). O consentimento informado original incluía o consentimento para verificar a correspondência com os dados notificados posteriormente.

4. RESULTADOS

A população da amostra brasileira dos dois ECR antecessores a este estudo soma 1006 participantes. Deste total 15 nomes de adultos não foram recuperados o que representa 1,7% do total de adultos e 1,5% do total da amostra dos ECR. A tabela A do Apêndice ilustra a quantidade de nomes não localizados por completude de tratamento e por regimes utilizados.

Foram considerados nas análises 991 participantes (Apêndice B). A amostra foi composta essencialmente por contatos de tuberculose pulmonar, representando 86% do total. Dos participantes considerados, 12% (n:115) apresentaram teste positivo para HIV; 12% (n:118) eram menores de 18 anos e 55% (n:544) eram do sexo masculino (Tabela 2).

Durante o período da observação, que compreendeu desde a randomização até o desfecho de tuberculose ou censura administrativa na data da busca no Sinan, foram identificados 16 participantes que desenvolveram tuberculose (Tabelas 2 e 3). Entre eles, 63% (n: 10) foram contatos próximos de um caso índice por mais de quatro horas por semana e 12% (n: 2) relataram contato menor de quatro horas por semana. Por outro lado, aqueles que não eram contatos representam 25% (n: 4) dos casos de tuberculose que foram encaminhados por outros fatores de risco que justificavam o TPT. Além disso, 44% (n: 7) não completaram o TPT, 44% (n: 7) relataram histórico de tabagismo atual ou passado e 24% (n: 4) apresentavam indícios de anormalidade radiográficas quando randomizados.

Em relação ao tempo, 50% (n: 8) dos participantes tiveram tuberculose em até 28 meses (2,33 anos), 31% (n: 5) entre acima de 28 e até 52 meses (até 4,28 anos) e 19% (n: 3) dos participantes entre acima de 52 meses e até 106 meses (até 8,75 anos). A maioria dos casos de tuberculose ocorreu nos primeiros cinco anos após a randomização (n: 13). Não foi observada aceleração nas curvas de tratamento não completo ou completo no gráfico do risco cumulativo após esses cinco anos (Figura 4).

Dos três casos tardios, ou seja, após cinco anos, dois ocorreram em pessoas que completaram o tratamento. Foram estes: o primeiro, uma mulher de 56 anos vivendo em região de moderada/alta incidência (taxa de incidência anual de 53,8/100 mil habitantes), contato próximo de caso índice, ex-fumante, portadora de doença autoimune em uso de imunossupressor que desenvolveu tuberculose pulmonar; o

segundo, um homem de 22 anos, privado de liberdade, residente em região endêmica (taxa de incidência anual de 427,60/100.000 habitantes), contato próximo de caso índice, desenvolveu tuberculose pulmonar. O terceiro caso tardio não completou o TPT, era um idoso de 73 anos, imigrante, fumante, alcoolista, residente em região de moderada/ alta incidência (taxa de incidência anual de 72,0/100.000 habitantes), desenvolveu tuberculose extrapulmonar. Para os casos de tuberculose extrapulmonar, o diagnóstico documentado foi o clínico, enquanto para os casos de tuberculose pulmonar foram realizados testes laboratoriais.

Entre os 15 participantes que desenvolveram tuberculose com local de residência conhecido, 53% (n:8) residiam em áreas com moderada/alta prevalência de tuberculose e 47% (n:7) residem em áreas consideradas endêmicas (Apêndice C). Predominou a classificação do IDH entre alto a muito alto, apenas um caso foi de um bairro classificado como IDH médio (Tabela 3).

Tabela 2. Perfil dos participantes dos dois ensaios clínicos randomizados estratificados por participantes sem e com tuberculose no período do estudo.

Atributos	Participantes COM tuberculose N (%)	Participantes SEM tuberculose N (%)
TPT completo		
Sim	7 (44)	661 (68)
Não	9 (56)	314 (32)
Sexo		
Masculino	9 (56)	535 (55)
Feminino	7 (44)	440 (45)
Faixa etária (anos)*		
<18	3 (19)	115 (12)
≥18	13 (81)	860 (88)
Status HIV		
Positivo	5 (31)	110 (11)
Negativo	11 (69)	213 (22)
Desconhecido	0 (0)	652 (67)
Contato de TB		
Sem contato	4 (25)	134 (14)
< 4h/semana – contato casual	2 (12)	74 (7)
≥4h/semana – contato próximo	10 (63)	767 (79)
Usuário de drogas		
Nenhuma	2 (12)	19 (2)
Alguma	14 (88)	956 (98)
Fumante		
Nunca fumou	9 (56)	667 (68)
Atualmente	4 (25)	146 (15)
Ex-fumante	3 (19)	162 (17)
Imunocomprometido	1 (6)	102 (10)
Raio-x com indícios de anormalidade	4 (24)	136 (14)
Diagnóstico anterior de ITB		
Sim	1(6)	6 (0,6)
Não	15 (94)	964 (99)
Desconhecido	0 (0)	5 (0.5)
Total = 991	16 (100%)	975 (100%)

Fonte: dados extraídos dos dois ensaios clínicos randomizados (ECR). Status HIV: ECR mais Sinan. TB: tuberculose. ITB: infecção por tuberculose. HIV: vírus da imunodeficiência adquirida. Imunocomprometidos incluem como comorbidades: diabetes, insuficiência renal, terapia antirrejeição de transplante, Terapia com inibidores de TNFa, outra condição ou terapia imunossupressora. Faixa etária correspondente ao momento da randomização.

*A idade dos participantes com TB foi calculada para a data do diagnóstico.

Tabela 3 - Detalhamento dos participantes que desenvolveram tuberculose após a randomização para o tratamento preventivo.

N	Anos da randomização até o diagnóstico de TB	Regime	TPT completo	Nº de doses	HIV *	Fumante	Outra condição*	Idade** (anos)	Sexo	Tipo de TB*	Tipo de diagnóstico*	Local/ Bairro*	IDH/ 2010	Inc./100 mil hab. 2020
1	0,36	9H	não	0	não	atual	Alcoolista	31	M	P	Baciloscopia positiva, cultura positiva e radiografia sugestiva de TB	Gamboa	0,677 Médio	214,3
2	0,59	4R	não	62	não	Ex-fumante		47	F	P	Baciloscopia negativa, radiografia sugestiva de TB	Manguinhos	0,792 Alto	223,6
3	0,72	4R	não	87	sim	atual	Uso de drogas ilícitas	47	M	P	Baciloscopia negativa, BAAR positivo, radiografia sugestiva de TB	Glória	0,907 Muito alto	59,1
4	1,25	9H	sim	241	não	não	-	42	M	P	Baciloscopia negativa, radiografia sugestiva de TB	Padre Miguel	0,761 Alto	427,6
5	1,25	9H	não	60	não	não	-	35	F	-	Cultura positiva, radiografia sugestiva de TB	-	-	-
6	1,32	9H	sim	270	sim	Ex-fumante	Câncer de estômago	49	M	P+EP	Baciloscopia positiva, BAAR positivo e radiografia sugestiva de TB	Paciência	0,759 Alto	89,6
7	1,97	4R	não	65	não	não	-	24	M	P	Baciloscopia positiva, Radiografia sugestiva de TB	Anchieta	0,760 Alto	75,7
8	2,20	9H	sim	270	não	não	-	52	F	Extra pulmonar	Radiografia normal	Parque Leopoldina	0,861 Muito alto	427,6

N	Anos da randomização até o diagnóstico de TB	Regime	TPT completo	Nº de doses	HIV*	Fumante	Outra condição*	Idade ** (anos)	Sexo	Tipo de TB*	Tipo de diagnóstico*	Local/Bairro*	IDH/ 2010	Inc./100 mil hab. 2020
9	2,40	4R	não	70	não	não	-	16	M	P	Baciloscopia positiva, cultura positiva e radiografia sugestiva de TB	Guadalupe	0,754 Alto	75,7
10	2,52	4R	sim	120	sim	não	-	31	F	P	Radiografia sugestiva de TB	Realengo	0,765 Alto	69,1
11	3,82	9H	não	207	não	não	-	19	F	P	Cultura positiva, radiografia sugestiva de TB	Mangueira, São Francisco Xavier	0,823 Muito alto	282,6
12	4,04	4R	não	70	sim	atual	-	31	M	P	Baciloscopia positivo, BAAR positivo e cultura positiva, radiografia normal	Coelho Neto	0,782 Alto	112,2
13	4,28	9H	sim	271	não	não	-	28	F	EP	-	Copacabana	0,935 Muito alto	97,4
14	5,05	9H	sim	270	não	Ex-fumante	Artrite reumatoide e uso ilícito de drogas	56	F	P	Baciloscopia positiva	Queimados/Vila Nascente	0,746 Alto	53,8 ***
15	7,38	9H	não	30	não	atual	Imigrante e alcoolista	73	M	EP	-	Inhoaíba	0,766 Alto	72,01
16	8,80	9H	sim	270	não	não	Pessoa privada de liberdade	22	M	P	Radiografia sugestiva de TB	Bangu	0,794 Alto	427,6

Notas: TB: tuberculose; TPT: tratamento preventivo da tuberculose; 4R: 4 meses de rifampicina; 9H: 9 meses de isoniazida; M: masculino, F: feminino. * Extraído do Sinan. Tipo de TB: P (pulmonar) e EP (extrapulmonar). **Idade na data da do diagnóstico de TB. TPT completo: pelo menos 96 doses de rifampicina em até 146 dias ou 216 doses de isoniazida em até 324 dias. Local/Bairro: local da residência. IDH⁷⁶: índice de desenvolvimento humano. BAAR: bacilos álcool-ácido-resistentes. AP (área programática de residência): AP1: Gamboa, Mangueira; AP 2.1: Glória, Copacabana; AP 3.2: Maguinhas; AP 3.3: Anchieta, Guadalupe, Coelho Neto; AP 5.1: Padre Miguel, Parque Leopoldina, Realengo, Bangu; AP 5.2: Paciência, Inhoaíba. **Município de Queimados (2019). Inc./100 mil hab.: incidência por 100 mil habitantes.

Nos primeiros 28 meses, obteve-se maior taxa de incidência de tuberculose [3,47/1000 ppa (IC 95%: 1,61; 6,60)] em comparação aos 28 meses subsequentes ao acompanhamento do ECR [1,13/1000 ppa (IC 95%: 0,52; 2,14)]. Considerando o período integral da observação, de zero a 143 meses, a taxa de incidência de tuberculose alcançou 1,70/1000 ppa (IC 95%: 1,01; 2,70).

Entre os participantes que não completaram o tratamento, a taxa de incidência de tuberculose foi maior (2,95/1000 ppa, IC 95%: 1,35; 5,60) em comparação com aqueles que o completaram (1,10/1000 ppa; IC 95%: 0,44; 2,27), IRR= 2,68 (IC95%: 1,00; 7,20) (Tabela 4).

Considerando o gráfico da função de risco cumulativo (Figura 4), ao se aplicar o teste de log-rank para as curvas dos tratamentos preventivos incompletos e completos, verificou-se um p-valor menor que 0,05 (log-rank $p=0,042$). Esse resultado demonstra que há diferença de riscos entre não completar o TPT e completá-lo, apesar da sobreposição dos intervalos de confiança visualmente observada ao longo do tempo (Figura 4). Isso porque, os intervalos de confiança são uma medida estatística que fornece uma faixa de valores em que a verdadeira estimativa provavelmente se encontra. A faixa de valores em torno de uma estimativa pontual é usada para quantificar a incerteza associada a essa estimativa. Na curva de sobrevida, ou na curva da função falha, cada ponto ao longo da curva é uma estimativa da probabilidade de sobrevivência até determinado tempo, e o intervalo de confiança fornece a faixa na qual essa estimativa é provável que caia. Portanto, o teste log-rank informa que a diferença estatística entre as duas curvas não é resultado do acaso e que as duas curvas são diferentes, embora tenha uma alguma sobreposição dos seus intervalos de confiança.

Ao observar o gráfico da função de risco cumulativo para TPT incompleto em comparação com o TPT completo ao longo de diferentes períodos (0-2 anos, 2 a 5 anos, 5 a 9 anos, 9 a 12 anos, conforme mostrado na Figura 5), percebe-se que as taxas de HR foram maiores nos primeiros anos. Estes resultados indicam que, na amostra estudada, os participantes que não completaram o tratamento apresentaram uma probabilidade maior de desenvolver tuberculose nos primeiros anos após o contato com o caso índice.

Assim, ao longo do tempo, as razões das taxas de risco cumulativas (TPT incompleto/TPT completo) gradualmente se aproximam do valor nulo (número um), Figura 5. O risco de desenvolver a doença tuberculose não aumenta entre aqueles

que completaram o tratamento preventivo. Após 5 anos não há aceleração das curvas, ou seja, a proteção o tratamento preventivo completo se sustentou. Embora há de se considerar que poucos casos de tuberculose foram identificados no final da observação e não ocorreram novas entradas de participantes nos últimos anos. Desta forma, o poder estatístico foi insuficiente para mostrar interação formal por segmentos de tempo como pode ser verificado pelo IC não significativo por períodos.

Desta forma, tanto os resultados das medidas instantâneas (taxas de incidência) quanto da medida cumulativa ao longo do tempo (gráfico da função de risco cumulativo e o p-valor do teste log-rank) demonstram que há maior risco de desenvolver a doença tuberculose, a curto ou longo prazo, quando não se completa o tratamento preventivo.

Considerando os regimes 9H e 4R completos, o regime 9H apresentou maiores taxas de incidência em todos os períodos observados: 0-28 meses [4,23/1000 ppa (IC 95%: 0,87; 12,36)] e 28-143 meses [1,38/1000 ppa (IC 95%: 0,28; 4,03)]. Ocorreu menor adesão à completude do regime 9H (62%) em relação ao 4R (72%) (Tabela 4 e Anexo 1). Segundo o teste de log-rank, houve diferença de probabilidade cumulativa dos riscos entre os dois regimes ao longo do tempo para os desfechos tuberculose (teste log-rank $p=0,032$) (Figura 6). A diferença entre os resultados dos regimes, taxas de incidências instantâneas e probabilidade de risco cumulativa, pode ser explicada pelo baixo poder estatístico da amostra ($n:668$), apenas 7 casos entre aqueles que completaram os regimes.

A regressão de Cox apontou que as variáveis uso ilícito de drogas [$p(\text{HR}): p=0,009$], status de HIV [$p(\text{HR}): 0,021$], não completar o TPT [$p(\text{HR}): 0,051$] e diagnóstico prévio de ITB [$p(\text{HR}): p=0,026$] influenciaram no desfecho da tuberculose da amostra, pois acrescentam risco ao adoecimento. Quando se consideram todas as variáveis ao mesmo tempo (Tabela 6), não completar o TPT é o fator mais importante que acrescenta um risco superior a três vezes em relação àqueles que concluíram o TPT.

Figura 4 – Função cumulativa do risco para o tratamento preventivo da tuberculose (TPT) não completo e completo desde a randomização.

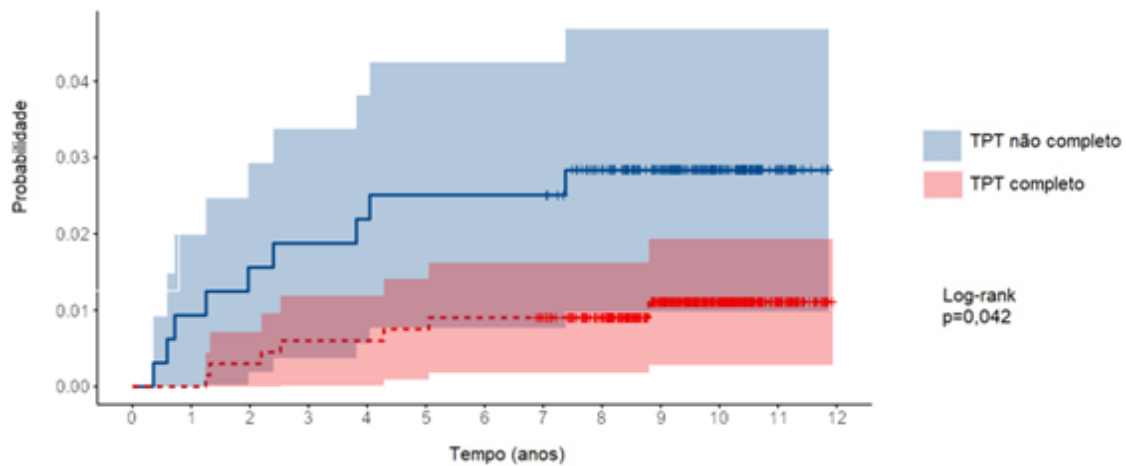


Figura 5. Função cumulativa do risco para o tratamento preventivo da tuberculose (TPT) incompleto versus completo e a razão das taxas Harzard Ratio (HR) estratificadas por períodos desde a randomização.

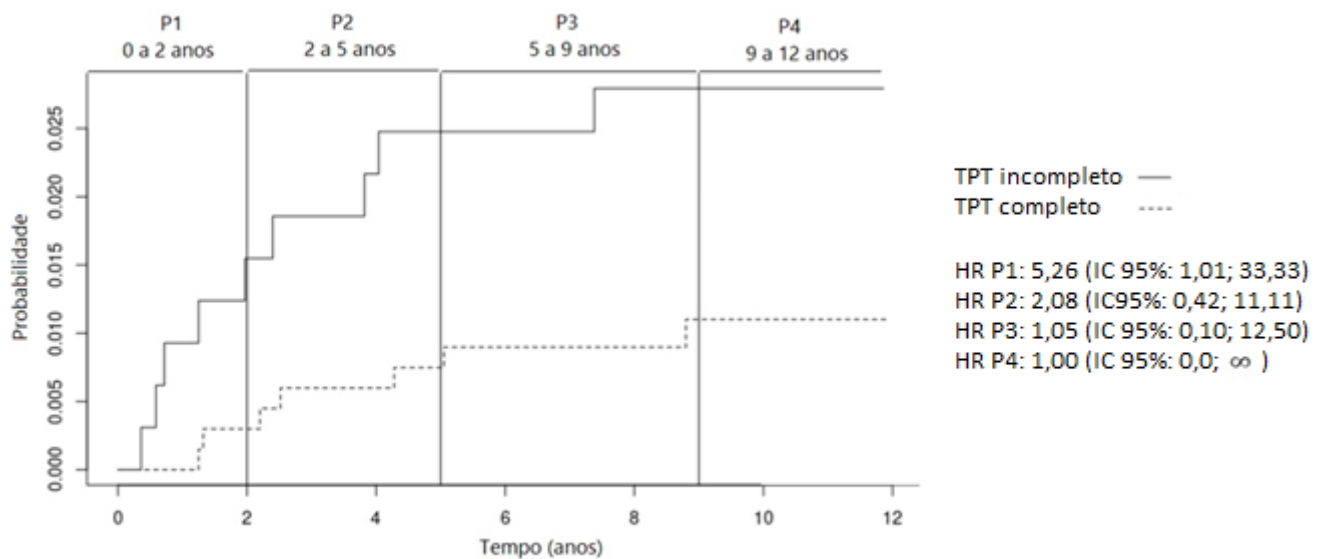


Figura 6 – Função cumulativa do risco para os regimes completos de nove meses de isoniazida (9H) versus 4 meses de rifampicina (4R) desde a randomização.

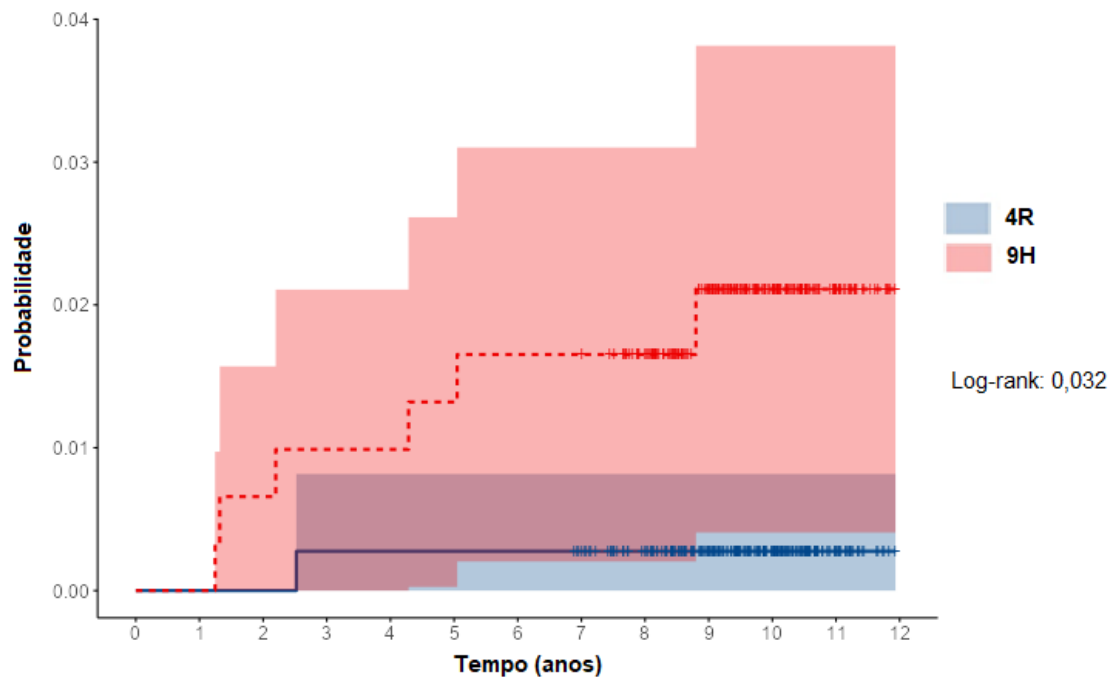


Tabela 4. Taxas de incidência de tuberculose geral e apenas tuberculose pulmonar confirmada por diagnóstico laboratorial por períodos (n: 991).

Tempo após a randomização (meses)	TPT não completo (n:323)		TPT completo (n: 668)		
	TB/ ppa	TI/1000 ppa (IC 95%)	TB/ ppa	TI/1000 ppa (IC 95%)	RTI
0≤28 (durante o acompanhamento ativo)	5/747	6,69 (2,17; 15,62)	3/1556	1,93 (0,40; 5,63)	3,47 (0,83; 14,53)
28>143 (depois do acompanhamento ativo)	4/2302	1,74 (0,47; 4,45)	4/4801	0,83 (0,23; 2,13)	2,09 (0,52; 8,34)
0 -143 (geral)	9/3049	2,95 (1,35; 5,60)	7/6357	1,10 (0,44; 2,27)	2,68 (1,00; 7,20)

Nota: TPT: tratamento preventivo da tuberculose. TB: tuberculose. PPA: por pessoa ano. TI: taxa de incidência. IC: intervalo de confiança. RTI: Razão das taxas de incidência = TPT não completo/TPT completo.

Tabela 5. Taxa de incidência de tuberculose por regime entre aqueles que completaram o tratamento (n=668).

Time post randomization (Months)	Regime 4R (n: 363)		Regime 9H (n: 305)		RTI 4R/9H
	TB/ppa	TI/1000 ppa (95%CI)	TB/ppa	TI/1000 ppa (95%CI)	
0≤28 (durante o acompanhamento ativo)	0/847	0	3/709	4,23 (0,87; 12,36)	0
28>143 (after active follow-up)	1/2625	0,38 (0,01; 2,12)	3/2176	1,38 (0,28; 4,03)	0,28 (0,03; 2,66)
0 -143	1/3472	0,29 (0,01; 1,60)	6/2885	2,08 (0,76; 4,52)	0,14 (0,02; 1,15)

Nota: Regime 4R: 4 meses de rifampicina. Regime 9H: 9 meses de isoniazida. TB: tuberculose. RTI: Razão das taxas de incidência. PPA: por pessoa ano. TI: taxa de incidência. IC: intervalo de confiança. TPT: tratamento preventivo da tuberculose. .

Tabela 6. Modelo de regressão de Cox.

Características	HR (IC 95%)	aHR (IC 95%)
TPT completo		
Sim	Referência	Referência
Não	2,67 (1,00; 7,19)	3,25 (1,08; 9,74)
Contato de TB		
Não	Referência	Referência
< 4h/semana – contato casual	0,89 (0,16; 4,88)	1,33 (0,17; 10,38)
≥4h/semana – contato próximo	0,44 (0,14; 1,41)	0,45 (0,06; 3,20)
Diagnóstico prévio de ITB?		
Não/Desconhecido	Referência	Referência
Sim	9,95 (1,31; 75,37)	8,20 (0,67; 100,25)
Achados anormais de Rx de tórax		
Não	Referência	Referência
Sim	2,03 (0,66; 6,30)	2,73 (0,75; 9,90)
Média da idade (anos)	1,00 (0,97; 1,02)	0,98 (0,95; 1,02)
36,1 (DP 16,6)		
Sexo		
Masculino	Referência	Referência
Feminino	0,64 (0,24; 1,72)	0,86 (0,30; 2,42)
Drogas imunossupressoras		
Não	Referência	Referência
Sim	0,57 (0,08; 4,33)	0,42 (0,04; 4,83)
Status HIV		
Negativo/Desconhecido	Referência	Referência
Positivo	3,48 (1,21; 10,03)	1,74 (0,27; 11,02)
Uso de drogas ilícitas		
Não	Referência	Referência
Sim	7,19 (1,63; 31,64)	4,69 (0,85; 25,98)
Status de fumante		
Nunca fumou	Referência	Referência
Fumante atual	2,02 (0,62; 6,55)	1,46 (0,39; 5,51)
Ex-fumante	1,37 (0,37; 5,05)	1,28 (0,29; 5,74)

Nota: HR: hazard ratio univariada. aHR: hazard ratio adjusted multivariada. IC: intervalo de confiança. DP: desvio padrão. TPT: tratamento preventivo da tuberculose. Rx: raio-x.

5. DISCUSSÃO

Foi realizado um estudo para identificação de casos de tuberculose em uma amostra composta essencialmente por contatos de tuberculose pulmonar, em uma região com incidência moderada/alta, a fim de avaliar a efetividade do TPT em longo prazo. Durante um período de observação de até 12 anos, não foi encontrada diferença estatística nas medidas de taxa de incidência entre aqueles que completaram os regimes de isoniazida ou de rifampicina. Este resultado corrobora com a não inferioridade do regime 4R em relação ao regime 9H para o tratamento da ITB^{57,59,60} observada nos dois ensaios clínicos antecessores, fortalecendo as evidências para a recomendação dos regimes encurtados para o tratamento da ITB.

Não completar o TPT aumentou o risco de desenvolver tuberculose nos primeiros 28 meses. Após esse período, houve uma redução de aproximadamente um terço na taxa de incidência de tuberculose entre os participantes que não completaram o TPT e redução de mais da metade da taxa de incidência entre aqueles que completaram o TPT. Os primeiros meses e anos após o contato com o bacilo também são críticos para regiões de baixa incidência. Um estudo realizado nos Estados Unidos e no Canadá em contatos de tuberculose identificou alta incidência de casos nos três primeiros meses após o início do tratamento do caso índice.⁷⁷ Resultado semelhante foi encontrado em uma revisão sistemática envolvendo crianças expostas a um contato próximo, onde a maioria dos casos ocorreu semanas após o início da investigação de contatos.⁷⁸

No estudo THRio, realizado em uma região de moderada/alta incidência, mais da metade dos casos de tuberculose ocorreram nos primeiros dois anos. Durante esse período, aproximadamente, 75% dos casos ocorrem entre aqueles que não completaram o TPT.⁶⁷ Sendo assim, não se justifica o uso de regimes prolongados de 36 meses⁶⁸ ou novos cursos programados de TPT em região não endêmicas, pois o risco de reinfecção é menor a longo prazo.

Quanto ao risco associado à conclusão ou não do TPT, os resultados das duas curvas de probabilidade de risco cumulativo demonstraram que após os cinco anos da randomização, a conclusão ou não do TPT não foi determinante para se evitar novos casos de tuberculose. Graficamente, as duas curvas permaneceram sem aceleração. Ou seja, completar o tratamento protege nos primeiros dois anos e meio, posteriormente, o risco é baixo em todos os participantes, portanto não se observa

proteção adicional. Um curso de tratamento mostrou-se suficiente para proteção contra a tuberculose em uma população de risco.

Uma das limitações deste estudo é analisar dados extraídos de um sistema de informação. Os resultados dessas análises devem ser entendidos dentro do contexto das limitações dos dados. As etapas de coleta e inserção de dados nos sistemas informatizados podem levar a subnotificações dos resultados laboratoriais. Este estudo não realizou buscas no GAL (Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial). Por exemplo, estudos realizados no estado do Rio de Janeiro mostraram que 25,4% dos resultados laboratoriais relacionados à tuberculose resistente a medicamentos foram subnotificados ao comparar dois sistemas de notificação (SITE-TB - Sistema de Informação de Tratamento Especiais da Tuberculose e GAL).⁷⁹ Resultados semelhantes foram encontrados em relação aos casos de tuberculose subnotificados entre os sistemas Sinan TB e Sinan Aids, com 29% de subnotificação em um estudo realizado no estado de Pernambuco. As principais causas associadas à subnotificação foram: apresentar forma clínica da tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada, ou ter ambos os tipos de tuberculose ao mesmo tempo; e ser atendido fora de Recife e em serviços não especializados em HIV.⁸⁰

Em 2017, a OMS estimou que apenas 87% dos casos de tuberculose no Brasil eram notificados.⁸¹ Em oposto, observou-se no município do Rio de Janeiro redução do número de diagnósticos laboratoriais para a tuberculose pulmonar nos últimos 10 anos (Figura 1).⁴³ Isso pode aumentar a incerteza do diagnóstico e superestimar os casos de tuberculose na região.

Além disso, é possível o preenchimento incompleto da ficha de notificação. Embora a notificação de tuberculose seja obrigatória no Brasil, a estratégia utilizada pode não ter sido sensível o suficiente para identificar todas as pessoas com tuberculose. No entanto, não se espera uma subestimação diferencial entre os subgrupos. O período de observação foi longo o que minimiza as notificações tardias no Sinan. Por fim, por se tratar de uma análise de subgrupo de um ECR, o desfecho “conclusão do tratamento” não pode ser randomizado, pois é um dado posterior ao início do estudo. A amostra foi insuficiente para associar as variáveis demográficas e de comportamento à incompletude do tratamento nessa população.

Sugere-se que estudos complementares sejam realizados para os desfechos do TPT em contatos de tuberculose nos cenários de moderada/alta incidência, assim

como uma revisão sistemática sobre o efeito protetivo do TPT em longo prazo para contatos nestas regiões.

6. CONCLUSÃO

Os benefícios do tratamento ITB são importantes tanto para o indivíduo como para a saúde pública em geral. Os resultados desta pesquisa corroboram as recomendações internacionais e nacionais, destacando que um curso de TPT é eficaz o suficiente para garantir proteção de longo prazo para a população tratada em regiões com uma incidência moderada/alta da doença. Não há evidências que apoiem o retratamento em contatos de tuberculose pulmonar.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde 2021. 68 p. : il. ISBN: 978-65-5993-080-7. Brasil Livre da Tuberculose : Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública : estratégias para 2021-2025. 2021. 52 p.
2. Brasil. Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro. Subsecretaria de Promoção Atenção Primária e Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico de tuberculose 2008 -2016. 2017.
3. World Health Organization. WHO global lists of high burden countries for tuberculosis (TB), TB / HIV and TB (MDR / RR-TB). 2021; Available from: http://apps.who.int/bookorders.%0Ahttps://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-tuberculosis/who_globalhbcliststb_2021-2025_backgrounddocument.pdf
4. Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;368:1–10.
5. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update GWHO 2019. LCBNS 3. . I. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. 2019.
6. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;41(1):140–56.
7. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention. Tuberculosis preventive treatment. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
8. Samandari T, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Vol. 377, *The Lancet*. 2011. 1588–1598 p.
9. Patterson B, Wood R. Is cough really necessary for TB transmission? *Tuberculosis* [Internet]. 2019;117(April):31–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.05.003>
10. Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, Dheda K, Naidoo K, Schumacher SG. crossm Incipient and Subclinical Tuberculosis : a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection The Spectrum of Tuberculosis Infection to Disease. *Clin Microbiol Rev*. 2018;1–24.
11. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA. Global tuberculosis report 2021.
12. Migliori GB O, CWM, Petrone L et al. T, Tuberculosis definition of, The infection based on, Tuberculosis spectrum of, 17: disease. B 2021;, et al. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease. Vol. 17, *Breathe*. 2021. 1–12 p.
13. MacLean E, Saravu K, Pai M. Diagnosing active tuberculosis in people living with HIV: An ongoing challenge. *Curr Opin HIV AIDS*. 2019;14(1):46–54.

14. WHO. Consolidated Guidelines on Tuberculosis Treatment. Who. 2019. 99 p.
15. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: Systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1–13.
16. Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(6):359–68.
17. BRASIL M da S. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. Ministério da Saúde. 2018. 32 p.
18. Brasil. Guia de Vigilância Epidemiológica [Internet]. Guia de vigilância epidemiológica. 2005. 17–34 p. Available from: www.saude.gov.br/svs%0Ahttp://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf
19. WHO. WHO: operational handbook on tuberculosis [Internet]. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. 2022. 264 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340256/9789240022614-eng.pdf>
20. Migliori GB, Wu SJ, Matteelli A, Zenner D, Goletti D, Ahmedov S, et al. Clinical standards for the diagnosis, treatment and prevention of TB infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022;26(3):190–205.
21. Para R, Interferon-gama TDEL. Relatório para. 2020;
22. Uso ADE, Teste DO, Igra DELDEI gama. Relatório da. 2022;
23. Rapid communication : TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection.
24. Michelle K. Haas, MD1,2 Robert W. Belknap, MD1 2. Updates in the Treatment of Active and Latent Tuberculosis. Vol. 39, Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2018. 297–309 p.
25. Campbell JR, Wintwes N, Menzies D . Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;368:1–10.
26. Santos ADS, De Oliveira RD, Lemos EF, Lima F, Cohen T, Cords O, et al. Yield, Efficiency, and Costs of Mass Screening Algorithms for Tuberculosis in Brazilian Prisons. *Clin Infect Dis*. 2021;72(5):771–7.
27. Martinez L, et al. Articles Infant BCG vaccination and risk of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis throughout the life course : a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2022;10:1307–16.
28. Vynnycky E, Fine PEM. Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis. *Am J Epidemiol*. 2000;152(3):247–63.
29. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health organization; 2022. licence: cc bY-Nc-sa 3.0 iGo. Global tuberculosis report 2022.
30. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: From the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg*. 2017;58(1):E9–12.
31. Moreira A da SR, Kritski AL, Carvalho ACC. Social deerminants of health and catastrophic costs associated with the diagnosis and treatment of tuberculosis.

- J Bras Pneumol. 2020;46(5):1–5.
32. Hijjar MA, Gerhardt G, Teixeira GM, Procópio MJ. Retrospecto do controle da tuberculose no Brasil. *Rev Saude Publica*. 2007;41(suppl 1):50–7.
 33. World Health Organization. What is DOTS ? A Guide to Understanding the WHO-recommended TB Control Strategy Known as DOTS. *Prev Control*. 1999;1–39.
 34. World Health Organization. The End Strategy TB. *End TB Strateg*. 2015;53(9):1689–99.
 35. Nações Unidas. Resolução A/RES/73.3. Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis. In 2018. 2011;01936:11–3.
 36. UN. General Assembly (73rd sess. : 2018-2019). Political declaration of the High-Level Meeting of the General Assembly on the Fight Against Tuberculosis : resolution / adopted by the General Assembly. a/Res/73/3 [Internet]. 2018;16895(October). Available from: http://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/73/3
 37. Ministério da Saúde Brasil. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública [Internet]. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 2017. 52 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/brasil_livre_tuberculose_plano_nacional.pdf
 38. Brasil. Boletim Epidemiológico Tuberculose | 2023. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. ISSN 9352–7864. 2023.
 39. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 264, DE 17 DE FEVEREIRO DE 2020. 2022;10–1.
 40. Rocha MS, et al. Notifiable Diseases Information System (SINAN): main features of tuberculosis notification and data analysis. *Epidemiol e Serv Saúde Rev do Sist Único Saúde do Bras*. 2020;29(1):e2019017.
 41. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de Tuberculose - 2022 [Internet]. Brasília. 2022. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2018>
 42. Trajman A, Felker I, Alves LC, Coutinho I, Osman M, Meehan SA, et al. The COVID-19 and TB syndemic: The way forward. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022;26(8):710–9.
 43. HAMMERLY A. Epidemiologia da tuberculose no estado do Rio de Janeiro. *Arq Bras Med Nav*. 1958;19(69):7099–106.
 44. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rj/rio-de-janeiro/panorama> IBEGE 16/01/2023. 2023;2023.
 45. Brasil. Ministério da Saúde. Tuberculose 2021. *Bol Epidemiológico*. 2021;3(1):44.
 46. Fox GJ, Nguyen TA, Coleman M, Trajman A, Velen K, Marais BJ. Implementing tuberculosis preventive treatment in high-prevalence settings. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021;113(xxxx):S13–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.094>
 47. Hannah Alsdurf, Philip C Hill, Alberto Matteelli, Haileyesus Getahun DM. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 16, *The Lancet Infectious Diseases*. Elsevier Ltd; 2016. 1269–1278 p. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30216-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30216-X)

48. Bastos ML, Oxlade O, Benedetti A, Fregonese F, Valiquette C, Lira SCC, et al. A public health approach to increase treatment of latent TB among household contacts in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(10):1000–8.
49. Lange C, Aaby P, Behr MA, Donald PR, Kaufmann SHE, Netea MG, et al. Review 100 years of *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021;3099(21):1–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00403-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00403-5)
50. Hu Z, Lu SH, Lowrie DB, Fan XY. Research Advances for Virus-vectored Tuberculosis Vaccines and Latest Findings on Tuberculosis Vaccine Development. *Front Immunol*. 2022;13(June):1–16.
51. Van Der Meeren O, Hatherill M, Nduba V, Wilkinson RJ, Muyoyeta M, Van Brakel E, et al. Phase 2b Controlled Trial of M72/AS01 E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1621–34.
52. Angelidou A, Conti M giulia, Diray-arce J, Benn CS, Netea MG, Liu M, et al. HHS Public Access. 2020;38(9):2229–40.
53. Iglesias MJ, Martin C. Editorial commentary: Nonspecific beneficial effects of BCG vaccination in high-income countries, should we extend recommendation of BCG vaccination? *Clin Infect Dis*. 2015;60(11):1620–1.
54. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.1 IGO.
55. Brasil. Rifapentina + isoniazida para o tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB). Ministério da Saúde Secr Ciência Tecnol e Insumos Estratégicos Dep Ciência e Tecnol [Internet]. 2020; Available from: [file:///Users/isispolianna/Desktop/MATERIAIS RELATORIO IGRA/Relatorio_Rifapentina_Isoniazida_ILTB_CP_14_2020_.pdf](file:///Users/isispolianna/Desktop/MATERIAIS%20RELATORIO%20IGRA/Relatorio_Rifapentina_Isoniazida_ILTB_CP_14_2020_.pdf)
56. Trial AR. *Annals of Internal Medicine* Article Adverse Events with 4 Months of Rifampin Therapy or 9 Months of Isoniazid Therapy for Latent Tuberculosis Infection. 2017;
57. Menzies D, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med*. 2018;379(5):440–53.
58. Neil A. Martinson, M.B., B.Ch., M.P.H., Grace L. Barnes, B.S.N., M.P.H., Lawrence H. Moulton, Ph.D., Reginah Msandiwa, R.N., Harry Hausler, M.D., Ph.D., Malathi Ram, Ph.D., James A. McIntyre, M.B., B.Ch., Glenda E. Gray, M.B., B.Ch., and Richard E. Chaisson MD. New Regimens to Prevent Tuberculosis in Adults with HIV Infection. Vol. 365, *New England Journal of Medicine*. 2011. 687–696 p.
59. Yanes-lane M, Id EO brizuela, Id JRC, Benedetti A, Id GC, Id OO, et al. Tuberculosis preventive therapy for people living with HIV : A systematic review and network meta-analysis. 2021;1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003738>
60. Diallo T, et al. Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. *N Engl J Med*. 2018;379(5):454–63.
61. Swindells S, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1001–11.
62. Timothy RS, et al. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. Vol. 365, *New England Journal of Medicine*. 2011. 687–696 p.
63. Churchyard G, Cárdenas V, Chihota V, Mngadi K, Sebe M, Brumskine W, et al. Annual Tuberculosis Preventive Therapy for Persons with HIV Infection. *Ann*

- Intern Med. 2021;174(10):1367–76.
64. Neil AM, et al. New Regimens to Prevent Tuberculosis in Adults with HIV Infection. *N Engl J Med*. 2011;365(1):11-20.
 65. Dye C, Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. *Perspectivas da Tuberculose Eliminação*. 2013;
 66. Taraz Samandaria, b, Tefera B. Agizewa, Samba Nyirendaa, Zegabriel Tedlaa, Thabisa Sibandaa, Barudi Mosimaneotsilea, Oaitse I. Motsamaic, Nong Shangb, Charles E. Rosed, and James Shepherd, bTaraz Samandaria, b, Tefera B. Agizewa, Samba Nyirendaa, Zegabri B. Tuberculosis incidence after 36 months' isoniazid prophylaxis in HIV-infected adults in Botswana: A posttrial observational analysis. Vol. 29, *Aids*. 2015. 351–359 p.
 67. Golub JE, et al. Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: The TB/HIV in Rio (THRio) study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):639–45.
 68. Samandari T, et al. Tuberculosis incidence after 36 months' isoniazid prophylaxis in HIV-infected adults in Botswana: A posttrial observational analysis. *Aids*. 2015;29(3):351–9.
 69. Badje A, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Heal*. 2017;5(11):e1080–9.
 70. Acuña-Villaorduña C, Jones-López EC, Marques-Rodrigues P, Fregona G, Gaeddert M, Ribeiro-Rodrigues R, et al. Sustained effect of isoniazid preventive therapy among household contacts in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022;26(5):406–11.
 71. Reis AJ, Dal Pizzol JL, Gattelli R, von Groll A, Ramos DF, Ramis IB, et al. Thesis and dissertations examining tuberculosis in Brazil between 2013 and 2019: an overview. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022;55(April).
 72. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med*. 2018;379(5):440–53.
 73. EpiRio. Epidemiological Observatory of Rio de Janeiro. Chronic communicable diseases. Update: August 14, 2023. Accessed on August 19, 2023. Available from: <https://epirio.svs.rio.br/painel/doencas-transmissiveis-cronicas/%0AEpiRio>.
 74. Instituto Pereira Passos. Planning Areas (AP), Administrative Regions (RA) and areas above the 100m elevation in the Municipality of Rio de Janeiro. Rio de Janeiro. Update date: May 29, 2019. Accessed on: August 19, 2023. Available from: http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/5148142/4145881/ListadeBairroseAPs_Mapa>Data
 75. Instituto Pereira Passos. População. Resident and Estimated Population - Brazil, State of Rio de Janeiro and Municipality of Rio de Janeiro and Administrative Regions (RA) - 2000/2010/2013-2016/2020. Rio de Janeiro. Updated: September 2, 2019. Accessed: A. Available from: <https://www.data.rio/documents/ba877d53302346eca990a47c99e15f74/about>
 76. PNUD. Atlas de Desenvolvimento Humano do Brasil - Recife. 2013 [Internet]. 2017;2023. Available from: http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/perfil_m/3084
 77. Reichler MR, et al. Risk Factors for Tuberculosis and Effect of Preventive Therapy Among Close Contacts of Persons With Infectious Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1562–1572.

78. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Horsburgh CR, Basu S, et al. The Risk of Tuberculosis in Children After Close Exposure. 2021;395(10228):973–84.
79. Da Silva MLB, Durovini P, Mota P, Kritski AL. Factors associated with underreporting of cases of multidrug-resistant tuberculosis in the state of Rio de Janeiro, Brazil: Probabilistic database linkage. *Cad Saude Publica*. 2021;37(10):1–13.
80. Santos ML, Coeli CM, Batista JDL, Braga MC, Albuquerque M de FPM de. Factors associated with underreporting of tuberculosis based on data from Sinan Aids and Sinan TB. *Rev Bras Epidemiol*. 2018;21.
81. WHO. TB burden report 2018 [Internet]. Vol. 63, World Health Organization. 2018. 476 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>

APÊNDICES

APÊNDICE A - Demonstração do impacto dos nomes não resgatados nas listas dos ensaios clínicos randomizados.

Atributos	Regime 4R N (%)	Regime 9H N (%)	TPT completo N (%)	TPT incompleto N (%)
Sexo				
Masculino	221 (44%)	228 (47%)	313 (47%)	136 (42%)
Perdas	1	5	2	4
Feminino	281 (56%)	261 (53%)	351 (53%)	191 (58%)
Perdas	2	7	4	5
Faixa etária (anos)				
≤18	74 (15%)	67 (14%)	(%)	54 (16%)
Perdas	0	0	0	0
18 a 50	327 (65%)	320 (65%)	415 (63%)	232 (69%)
Perda	1	9	3	7
>50	101 (20%)	102 (21%)	155 (24%)	48 (14%)
Perdas	2	3	3	2
Status HIV				
Positivo	59 (12%)	56 (12%)	98 (15%)	16 (5%)
Perdas	0	0	0	0
Negativo	115 (23%)	109 (22%)	140 (21%)	77 (24%)
Perda	1	4	1	4
Desconhecido	328 (65%)	324 (66%)	427 (64%)	233 (71%)
Perdas	2	8	5	5
Total de perdas	3 (0,5%)	12(2%)	6 (0,9%)	9 (2,6%)
Total sem perdas	502 (51%)	489 (49%)	664 (67%)	327 (33%)
Amostra considerada	991		991	
TPT completo	363 (72%)	305(62%)	-	-

Notas: Regime 4R: 4 meses de rifampicina; Regime 9H: 9 meses de isoniazida; TPT: tratamento preventivo da tuberculose; HIV: vírus da imunodeficiência adquirida.

APÊNCIDE B – Dados da amostra do estudo.

Paciente	Regime	Tratamento completo	Tuberculose	Data da randomização	Data da TB ou censura	Total em anos
1	4R	sim	não	12/12/2011	25/10/2021	9,87
2	4R	sim	não	06/01/2012	25/10/2021	9,80
3	4R	não	não	06/01/2012	25/10/2021	9,80
4	4R	não	não	09/01/2012	25/10/2021	9,79
5	4R	não	não	09/01/2012	25/10/2021	9,79
6	4R	não	não	09/01/2012	25/10/2021	9,79
7	4R	sim	não	09/01/2012	25/10/2021	9,79
8	4R	sim	não	09/01/2012	25/10/2021	9,79
9	9H	sim	não	16/01/2012	25/10/2021	9,77
10	9H	sim	não	30/01/2012	25/10/2021	9,74
11	9H	sim	não	30/01/2012	25/10/2021	9,74
12	9H	sim	não	30/01/2012	25/10/2021	9,74
13	4R	sim	não	06/02/2012	25/10/2021	9,72
14	9H	sim	não	30/01/2012	25/10/2021	9,74
15	9H	sim	não	30/01/2012	25/10/2021	9,74
16	9H	sim	não	13/02/2012	25/10/2021	9,70
17	9H	sim	não	13/02/2012	25/10/2021	9,70
18	4R	sim	não	27/02/2012	25/10/2021	9,66
19	4R	sim	não	27/02/2012	25/10/2021	9,66
20	4R	sim	não	07/03/2012	25/10/2021	9,63
21	4R	sim	não	07/03/2012	25/10/2021	9,63
22	4R	sim	não	12/03/2012	25/10/2021	9,62
23	4R	sim	não	12/03/2012	25/10/2021	9,62
24	9H	sim	não	19/03/2012	25/10/2021	9,60
26	4R	sim	não	19/03/2012	25/10/2021	9,60
27	4R	sim	não	19/03/2012	25/10/2021	9,60

28	9H	sim	não	02/04/2012	25/10/2021	9,56
29	9H	sim	não	02/04/2012	25/10/2021	9,56
30	9H	sim	não	02/04/2012	25/10/2021	9,56
31	9H	não	não	09/04/2012	25/10/2021	9,54
32	9H	sim	não	20/04/2012	25/10/2021	9,51
33	4R	sim	não	25/04/2012	25/10/2021	9,50
34	4R	sim	não	02/05/2012	25/10/2021	9,48
35	4R	sim	não	04/05/2012	25/10/2021	9,48
36	4R	não	não	07/05/2012	25/10/2021	9,47
37	4R	sim	não	07/05/2012	25/10/2021	9,47
38	4R	não	não	07/05/2012	25/10/2021	9,47
39	4R	sim	não	09/05/2012	25/10/2021	9,46
40	4R	sim	não	21/05/2012	25/10/2021	9,43
41	4R	sim	não	21/05/2012	25/10/2021	9,43
42	4R	sim	não	21/05/2012	25/10/2021	9,43
43	9H	sim	não	24/05/2012	25/10/2021	9,42
45	4R	não	não	29/05/2012	25/10/2021	9,41
46	4R	não	não	29/05/2012	25/10/2021	9,41
47	4R	não	não	29/05/2012	25/10/2021	9,41
48	4R	sim	não	11/06/2012	25/10/2021	9,37
49	9H	sim	não	18/06/2012	25/10/2021	9,35
50	9H	sim	não	02/07/2012	25/10/2021	9,31
51	4R	não	não	02/07/2012	25/10/2021	9,31
52	9H	sim	não	09/07/2012	25/10/2021	9,30
53	9H	sim	não	09/07/2012	25/10/2021	9,30
54	9H	não	não	16/07/2012	25/10/2021	9,28
55	9H	sim	não	16/07/2012	25/10/2021	9,28
56	9H	não	não	16/07/2012	25/10/2021	9,28
57	9H	não	não	16/07/2012	25/10/2021	9,28
58	9H	não	não	16/07/2012	25/10/2021	9,28

59	9H	não	não	16/07/2012	25/10/2021	9,28
60	9H	não	não	27/07/2012	25/10/2021	9,25
61	9H	não	não	27/07/2012	25/10/2021	9,25
62	4R	sim	não	20/08/2012	25/10/2021	9,18
63	4R	sim	não	20/08/2012	25/10/2021	9,18
64	4R	não	não	20/08/2012	25/10/2021	9,18
65	9H	não	não	20/08/2012	25/10/2021	9,18
66	9H	não	não	20/08/2012	25/10/2021	9,18
67	4R	sim	não	27/08/2012	25/10/2021	9,16
68	4R	não	não	24/09/2012	25/10/2021	9,08
69	9H	sim	não	12/11/2012	25/10/2021	8,95
70	9H	não	não	26/11/2012	25/10/2021	8,91
71	9H	não	não	26/11/2012	25/10/2021	8,91
72	4R	sim	não	26/11/2012	25/10/2021	8,91
73	9H	sim	não	17/12/2012	25/10/2021	8,85
74	4R	sim	não	14/01/2013	25/10/2021	8,78
75	4R	sim	não	04/02/2013	25/10/2021	8,72
76	9H	sim	não	25/02/2013	25/10/2021	8,66
77	4R	sim	não	11/03/2013	25/10/2021	8,62
78	9H	não	não	08/04/2013	25/10/2021	8,55
79	9H	não	não	13/04/2013	25/10/2021	8,53
80	9H	sim	não	15/04/2013	25/10/2021	8,53
81	9H	sim	não	18/04/2013	25/10/2021	8,52
82	9H	sim	não	29/04/2013	25/10/2021	8,49
83	9H	sim	não	29/04/2013	25/10/2021	8,49
84	9H	sim	não	29/04/2013	25/10/2021	8,49
85	9H	sim	não	06/05/2013	25/10/2021	8,47
86	4R	sim	não	09/05/2013	25/10/2021	8,46
87	4R	sim	não	09/05/2013	25/10/2021	8,46
88	4R	sim	não	24/05/2013	25/10/2021	8,42

89	4R	sim	não	27/05/2013	25/10/2021	8,41
91	4R	sim	não	27/05/2013	25/10/2021	8,41
92	4R	sim	não	27/05/2013	25/10/2021	8,41
93	4R	não	não	06/06/2013	25/10/2021	8,39
94	4R	não	não	06/06/2013	25/10/2021	8,39
95	4R	sim	não	24/06/2013	25/10/2021	8,34
96	4R	sim	não	24/06/2013	25/10/2021	8,34
97	4R	sim	não	24/06/2013	25/10/2021	8,34
98	4R	sim	não	24/06/2013	25/10/2021	8,34
99	9H	sim	não	19/08/2013	25/10/2021	8,18
100	9H	sim	não	26/08/2013	25/10/2021	8,16
101	9H	sim	não	02/09/2013	25/10/2021	8,15
102	9H	sim	não	03/09/2013	25/10/2021	8,14
103	4R	sim	não	16/09/2013	25/10/2021	8,11
104	9H	sim	não	30/09/2013	25/10/2021	8,07
105	9H	sim	não	07/10/2013	25/10/2021	8,05
106	4R	sim	não	07/10/2013	25/10/2021	8,05
107	9H	sim	não	14/10/2013	25/10/2021	8,03
108	4R	sim	não	14/10/2013	25/10/2021	8,03
109	4R	não	não	21/10/2013	25/10/2021	8,01
110	4R	não	não	21/10/2013	25/10/2021	8,01
111	4R	não	não	21/10/2013	25/10/2021	8,01
112	9H	sim	não	25/11/2013	25/10/2021	7,92
113	9H	sim	não	02/12/2013	25/10/2021	7,90
114	4R	não	não	16/12/2013	25/10/2021	7,86
115	4R	não	não	16/12/2013	25/10/2021	7,86
116	4R	não	não	06/01/2014	25/10/2021	7,80
117	4R	não	não	06/01/2014	25/10/2021	7,80
118	9H	sim	não	06/01/2014	25/10/2021	7,80
119	9H	sim	não	18/11/2009	25/10/2021	11,93

120	4R	sim	não	18/11/2009	25/10/2021	11,93
122	4R	sim	não	21/12/2009	25/10/2021	11,84
123	9H	sim	não	11/12/2009	25/10/2021	11,87
124	4R	não	não	14/12/2009	25/10/2021	11,86
125	9H	sim	não	23/12/2009	25/10/2021	11,84
126	9H	não	não	16/12/2009	25/10/2021	11,86
127	9H	não	não	21/12/2009	25/10/2021	11,84
128	4R	não	não	16/12/2009	25/10/2021	11,86
129	4R	não	não	21/12/2009	25/10/2021	11,84
130	9H	sim	não	23/12/2009	25/10/2021	11,84
131	9H	sim	não	08/01/2010	25/10/2021	11,79
132	9H	sim	não	29/12/2009	25/10/2021	11,82
133	9H	sim	não	05/01/2010	25/10/2021	11,80
135	4R	não	não	18/01/2010	25/10/2021	11,77
136	4R	sim	não	22/01/2010	25/10/2021	11,76
137	4R	sim	não	22/01/2010	25/10/2021	11,76
138	4R	sim	não	29/01/2010	25/10/2021	11,74
139	9H	sim	não	24/02/2010	25/10/2021	11,67
140	9H	sim	não	24/02/2010	25/10/2021	11,67
141	4R	sim	não	26/02/2010	25/10/2021	11,66
142	4R	sim	não	26/02/2010	25/10/2021	11,66
143	4R	sim	não	26/02/2010	25/10/2021	11,66
144	4R	sim	não	05/03/2010	25/10/2021	11,64
145	9H	sim	não	15/03/2010	25/10/2021	11,61
146	4R	não	não	31/03/2010	25/10/2021	11,57
147	9H	sim	não	07/04/2010	25/10/2021	11,55
148	4R	sim	não	12/05/2010	25/10/2021	11,46
149	9H	sim	não	14/05/2010	25/10/2021	11,45
150	9H	não	não	14/05/2010	25/10/2021	11,45
151	9H	sim	não	26/05/2010	25/10/2021	11,42

152	4R	sim	não	28/05/2010	25/10/2021	11,41
153	9H	não	não	02/06/2010	25/10/2021	11,40
154	4R	sim	não	14/06/2010	25/10/2021	11,36
155	4R	sim	não	16/06/2010	25/10/2021	11,36
156	4R	sim	não	18/06/2010	25/10/2021	11,35
157	9H	sim	não	28/06/2010	25/10/2021	11,33
158	9H	sim	não	01/07/2010	25/10/2021	11,32
159	9H	sim	não	01/07/2010	25/10/2021	11,32
160	9H	não	não	05/07/2010	25/10/2021	11,31
161	9H	sim	não	05/07/2010	25/10/2021	11,31
162	9H	sim	não	08/07/2010	25/10/2021	11,30
163	9H	não	não	09/07/2010	25/10/2021	11,30
164	9H	não	não	12/07/2010	25/10/2021	11,29
165	4R	sim	não	16/07/2010	25/10/2021	11,28
166	4R	sim	não	16/07/2010	25/10/2021	11,28
167	9H	sim	não	23/07/2010	25/10/2021	11,26
168	4R	não	não	23/07/2010	25/10/2021	11,26
169	4R	sim	não	23/07/2010	25/10/2021	11,26
170	4R	sim	não	30/07/2010	25/10/2021	11,24
171	4R	não	não	30/07/2010	25/10/2021	11,24
172	4R	sim	não	04/08/2010	25/10/2021	11,23
173	9H	sim	não	05/08/2010	25/10/2021	11,22
174	9H	não	não	05/08/2010	25/10/2021	11,22
175	9H	não	não	05/08/2010	25/10/2021	11,22
176	4R	não	não	05/08/2010	25/10/2021	11,22
177	4R	sim	não	06/08/2010	25/10/2021	11,22
178	4R	sim	não	06/08/2010	25/10/2021	11,22
179	9H	sim	não	06/08/2010	25/10/2021	11,22
180	9H	não	não	06/08/2010	25/10/2021	11,22
181	4R	sim	não	10/08/2010	25/10/2021	11,21

182	4R	sim	não	10/08/2010	25/10/2021	11,21
183	9H	não	não	12/08/2010	25/10/2021	11,20
184	4R	não	não	13/08/2010	25/10/2021	11,20
185	9H	sim	não	13/08/2010	25/10/2021	11,20
186	4R	sim	não	19/08/2010	25/10/2021	11,18
187	9H	não	não	23/08/2010	25/10/2021	11,17
188	9H	sim	não	27/08/2010	25/10/2021	11,16
189	9H	sim	não	27/08/2010	25/10/2021	11,16
190	9H	sim	não	27/08/2010	25/10/2021	11,16
191	4R	sim	não	27/08/2010	25/10/2021	11,16
192	4R	sim	não	27/08/2010	25/10/2021	11,16
193	4R	sim	não	02/09/2010	25/10/2021	11,15
194	9H	sim	não	10/09/2010	25/10/2021	11,12
195	4R	não	não	10/09/2010	25/10/2021	11,12
196	4R	sim	não	23/09/2010	25/10/2021	11,09
197	9H	sim	não	23/09/2010	25/10/2021	11,09
198	4R	sim	não	23/09/2010	25/10/2021	11,09
199	9H	sim	não	23/09/2010	25/10/2021	11,09
200	9H	não	não	23/09/2010	25/10/2021	11,09
201	9H	não	não	29/09/2010	25/10/2021	11,07
202	4R	não	não	29/09/2010	25/10/2021	11,07
203	4R	sim	não	30/09/2010	25/10/2021	11,07
204	9H	sim	não	30/09/2010	25/10/2021	11,07
205	9H	não	não	04/10/2010	25/10/2021	11,06
206	4R	sim	não	04/10/2010	25/10/2021	11,06
207	4R	sim	não	04/10/2010	25/10/2021	11,06
208	9H	sim	não	04/10/2010	25/10/2021	11,06
209	4R	sim	não	06/10/2010	25/10/2021	11,05
210	9H	sim	não	07/10/2010	25/10/2021	11,05
211	4R	sim	não	08/10/2010	25/10/2021	11,05

212	9H	não	não	15/10/2010	25/10/2021	11,03
213	9H	sim	não	21/10/2010	25/10/2021	11,01
214	4R	sim	não	21/10/2010	25/10/2021	11,01
215	9H	sim	não	22/10/2010	25/10/2021	11,01
216	4R	sim	não	22/10/2010	25/10/2021	11,01
217	9H	sim	não	22/10/2010	25/10/2021	11,01
218	4R	sim	não	22/10/2010	25/10/2021	11,01
219	4R	não	não	22/10/2010	25/10/2021	11,01
220	9H	sim	não	22/10/2010	25/10/2021	11,01
221	4R	não	não	22/10/2010	25/10/2021	11,01
222	9H	sim	não	27/10/2010	25/10/2021	11,00
223	4R	não	não	27/10/2010	25/10/2021	11,00
224	9H	sim	não	28/10/2010	25/10/2021	10,99
225	4R	sim	não	28/10/2010	25/10/2021	10,99
226	4R	sim	não	28/10/2010	25/10/2021	10,99
227	9H	sim	não	03/11/2010	25/10/2021	10,98
228	4R	sim	não	03/11/2010	25/10/2021	10,98
229	4R	sim	não	03/11/2010	25/10/2021	10,98
230	9H	não	não	05/11/2010	25/10/2021	10,97
231	9H	sim	não	08/11/2010	25/10/2021	10,96
232	9H	sim	não	11/11/2010	25/10/2021	10,95
233	4R	sim	não	26/11/2010	25/10/2021	10,91
234	9H	sim	não	26/11/2010	25/10/2021	10,91
235	4R	sim	não	01/12/2010	25/10/2021	10,90
236	9H	não	não	15/12/2010	25/10/2021	10,86
237	4R	sim	não	16/12/2010	25/10/2021	10,86
238	4R	sim	não	10/01/2011	25/10/2021	10,79
239	4R	sim	não	10/01/2011	25/10/2021	10,79
240	4R	sim	não	10/01/2011	25/10/2021	10,79
241	4R	sim	não	12/01/2011	25/10/2021	10,78

242	4R	sim	não	13/01/2011	25/10/2021	10,78
243	9H	sim	não	26/01/2011	25/10/2021	10,75
244	9H	sim	não	26/01/2011	25/10/2021	10,75
245	9H	não	não	28/01/2011	25/10/2021	10,74
246	9H	sim	não	28/01/2011	25/10/2021	10,74
247	9H	sim	não	28/01/2011	25/10/2021	10,74
248	9H	não	não	31/01/2011	25/10/2021	10,73
249	4R	sim	não	02/02/2011	25/10/2021	10,73
250	4R	sim	não	04/02/2011	25/10/2021	10,72
251	9H	não	não	04/02/2011	25/10/2021	10,72
252	4R	sim	não	07/02/2011	25/10/2021	10,71
253	9H	sim	não	07/02/2011	25/10/2021	10,71
254	9H	sim	não	07/02/2011	25/10/2021	10,71
255	9H	não	não	07/02/2011	25/10/2021	10,71
256	9H	sim	não	07/02/2011	25/10/2021	10,71
257	4R	sim	não	07/02/2011	25/10/2021	10,71
258	4R	sim	não	09/02/2011	25/10/2021	10,71
259	4R	sim	não	11/02/2011	25/10/2021	10,70
260	4R	sim	não	14/02/2011	25/10/2021	10,69
261	9H	sim	não	14/02/2011	25/10/2021	10,69
262	4R	sim	não	14/02/2011	25/10/2021	10,69
263	4R	sim	não	14/02/2011	25/10/2021	10,69
264	9H	não	não	16/02/2011	25/10/2021	10,69
265	9H	sim	não	18/02/2011	25/10/2021	10,68
266	9H	sim	não	18/02/2011	25/10/2021	10,68
267	9H	não	não	18/02/2011	25/10/2021	10,68
268	9H	não	não	18/02/2011	25/10/2021	10,68
269	4R	sim	não	18/02/2011	25/10/2021	10,68
270	4R	sim	não	18/02/2011	25/10/2021	10,68
271	4R	sim	não	21/02/2011	25/10/2021	10,67

272	4R	sim	não	21/02/2011	25/10/2021	10,67
273	9H	não	não	21/02/2011	25/10/2021	10,67
274	4R	sim	não	21/02/2011	25/10/2021	10,67
275	9H	não	não	23/02/2011	25/10/2021	10,67
276	4R	sim	não	23/02/2011	25/10/2021	10,67
277	4R	sim	não	23/02/2011	25/10/2021	10,67
278	9H	não	não	24/02/2011	25/10/2021	10,67
279	9H	não	não	02/03/2011	25/10/2021	10,65
280	9H	não	não	14/03/2011	25/10/2021	10,62
281	9H	não	não	14/03/2011	25/10/2021	10,62
282	9H	sim	não	04/03/2011	25/10/2021	10,64
283	9H	não	não	14/03/2011	25/10/2021	10,62
284	4R	não	não	16/03/2011	25/10/2021	10,61
285	4R	sim	não	17/03/2011	25/10/2021	10,61
287	9H	não	não	28/02/2011	25/10/2021	10,66
288	9H	sim	não	04/03/2011	25/10/2021	10,64
289	4R	sim	não	21/03/2011	25/10/2021	10,60
290	9H	sim	não	21/03/2011	25/10/2021	10,60
291	9H	sim	não	21/03/2011	25/10/2021	10,60
292	4R	sim	não	21/03/2011	25/10/2021	10,60
293	4R	sim	não	21/03/2011	25/10/2021	10,60
294	4R	sim	não	21/03/2011	25/10/2021	10,60
295	4R	sim	não	21/03/2011	25/10/2021	10,60
296	4R	sim	não	22/03/2011	25/10/2021	10,60
297	9H	não	não	22/03/2011	25/10/2021	10,60
298	4R	sim	não	30/03/2011	25/10/2021	10,57
299	4R	sim	não	30/03/2011	25/10/2021	10,57
300	4R	sim	não	31/03/2011	25/10/2021	10,57
301	9H	não	não	01/04/2011	25/10/2021	10,57
302	4R	não	não	07/04/2011	25/10/2021	10,55

303	9H	não	não	01/04/2011	25/10/2021	10,57
304	4R	não	não	01/04/2011	25/10/2021	10,57
305	9H	não	não	01/04/2011	25/10/2021	10,57
306	9H	não	não	01/04/2011	25/10/2021	10,57
307	4R	não	não	01/04/2011	25/10/2021	10,57
308	9H	não	não	01/04/2011	25/10/2021	10,57
309	9H	não	não	04/04/2011	25/10/2021	10,56
310	9H	não	não	04/04/2011	25/10/2021	10,56
311	4R	não	não	04/04/2011	25/10/2021	10,56
312	4R	sim	não	01/04/2011	25/10/2021	10,57
313	9H	sim	não	01/04/2011	25/10/2021	10,57
314	4R	não	não	04/04/2011	25/10/2021	10,56
315	9H	não	não	04/04/2011	25/10/2021	10,56
316	4R	não	não	04/04/2011	25/10/2021	10,56
317	4R	não	não	04/04/2011	25/10/2021	10,56
318	9H	não	não	04/04/2011	25/10/2021	10,56
319	9H	não	não	04/04/2011	25/10/2021	10,56
320	4R	sim	não	04/04/2011	25/10/2021	10,56
321	4R	não	não	06/04/2011	25/10/2021	10,55
322	9H	não	não	06/04/2011	25/10/2021	10,55
323	4R	não	não	06/04/2011	25/10/2021	10,55
324	9H	não	não	06/04/2011	25/10/2021	10,55
325	4R	não	não	06/04/2011	25/10/2021	10,55
326	9H	não	não	06/04/2011	25/10/2021	10,55
327	9H	sim	não	06/04/2011	25/10/2021	10,55
328	9H	sim	não	06/04/2011	25/10/2021	10,55
329	4R	não	não	07/04/2011	25/10/2021	10,55
330	4R	sim	não	07/04/2011	25/10/2021	10,55
331	9H	não	não	07/04/2011	25/10/2021	10,55
332	4R	sim	não	07/04/2011	25/10/2021	10,55

333	4R	não	não	08/04/2011	25/10/2021	10,55
334	9H	não	não	08/04/2011	25/10/2021	10,55
335	9H	não	não	08/04/2011	25/10/2021	10,55
336	9H	sim	não	11/04/2011	25/10/2021	10,54
337	4R	sim	não	11/04/2011	25/10/2021	10,54
338	4R	sim	não	11/04/2011	25/10/2021	10,54
339	4R	não	não	13/04/2011	25/10/2021	10,54
340	4R	sim	não	13/04/2011	25/10/2021	10,54
341	9H	sim	não	13/04/2011	25/10/2021	10,54
342	4R	sim	não	14/04/2011	25/10/2021	10,53
343	4R	sim	não	14/04/2011	25/10/2021	10,53
344	9H	não	não	15/04/2011	25/10/2021	10,53
345	9H	sim	não	18/04/2011	25/10/2021	10,52
346	9H	sim	não	18/04/2011	25/10/2021	10,52
347	4R	sim	não	20/04/2011	25/10/2021	10,52
348	9H	sim	não	20/04/2011	25/10/2021	10,52
349	9H	sim	não	20/04/2011	25/10/2021	10,52
350	9H	não	não	20/04/2011	25/10/2021	10,52
351	4R	sim	não	28/04/2011	25/10/2021	10,49
352	4R	sim	não	28/04/2011	25/10/2021	10,49
353	9H	sim	não	02/05/2011	25/10/2021	10,48
354	9H	sim	não	03/05/2011	25/10/2021	10,48
355	4R	sim	não	05/05/2011	25/10/2021	10,48
356	4R	sim	não	05/05/2011	25/10/2021	10,48
357	4R	sim	não	06/05/2011	25/10/2021	10,47
358	4R	sim	não	06/05/2011	25/10/2021	10,47
359	4R	não	não	06/05/2011	25/10/2021	10,47
360	4R	sim	não	09/05/2011	25/10/2021	10,46
361	4R	sim	não	09/05/2011	25/10/2021	10,46
362	9H	sim	não	09/05/2011	25/10/2021	10,46

363	4R	não	não	12/05/2011	25/10/2021	10,46
364	9H	sim	não	13/05/2011	25/10/2021	10,45
365	9H	não	não	13/05/2011	25/10/2021	10,45
366	9H	não	não	13/05/2011	25/10/2021	10,45
367	4R	sim	não	16/05/2011	25/10/2021	10,44
368	9H	sim	não	16/05/2011	25/10/2021	10,44
369	4R	sim	não	16/05/2011	25/10/2021	10,44
370	9H	sim	não	17/05/2011	25/10/2021	10,44
371	4R	sim	não	18/05/2011	25/10/2021	10,44
372	4R	sim	não	18/05/2011	25/10/2021	10,44
373	4R	sim	não	18/05/2011	25/10/2021	10,44
374	9H	não	não	18/05/2011	25/10/2021	10,44
375	9H	não	não	18/05/2011	25/10/2021	10,44
376	9H	não	não	19/05/2011	25/10/2021	10,44
377	9H	sim	não	19/05/2011	25/10/2021	10,44
378	9H	não	não	20/05/2011	25/10/2021	10,43
379	9H	não	não	20/05/2011	25/10/2021	10,43
380	9H	não	não	20/05/2011	25/10/2021	10,43
381	9H	não	não	23/05/2011	25/10/2021	10,43
382	9H	não	não	26/05/2011	25/10/2021	10,42
383	9H	não	não	27/05/2011	25/10/2021	10,41
384	4R	não	não	27/05/2011	25/10/2021	10,41
385	4R	não	não	27/05/2011	25/10/2021	10,41
386	4R	não	não	27/05/2011	25/10/2021	10,41
387	4R	não	não	27/05/2011	25/10/2021	10,41
388	4R	sim	não	27/05/2011	25/10/2021	10,41
389	4R	não	não	31/05/2011	25/10/2021	10,40
391	9H	sim	não	02/06/2011	25/10/2021	10,40
392	4R	sim	não	06/06/2011	25/10/2021	10,39
393	9H	não	não	07/06/2011	25/10/2021	10,38

394	9H	não	não	07/05/2011	25/10/2021	10,47
395	4R	sim	não	09/06/2011	25/10/2021	10,38
396	4R	não	não	09/06/2011	25/10/2021	10,38
397	4R	sim	não	09/06/2011	25/10/2021	10,38
398	9H	sim	não	15/06/2011	25/10/2021	10,36
399	9H	não	não	13/06/2011	25/10/2021	10,37
400	9H	não	não	14/06/2011	25/10/2021	10,37
401	9H	não	não	14/06/2011	25/10/2021	10,37
402	9H	sim	não	15/06/2011	25/10/2021	10,36
403	9H	sim	não	20/06/2011	25/10/2021	10,35
405	9H	sim	não	28/06/2011	25/10/2021	10,33
406	4R	sim	não	28/06/2011	25/10/2021	10,33
407	4R	sim	não	29/06/2011	25/10/2021	10,32
408	4R	não	não	29/06/2011	25/10/2021	10,32
409	4R	não	não	30/06/2011	25/10/2021	10,32
410	4R	sim	não	30/06/2011	25/10/2021	10,32
411	9H	não	não	04/07/2011	25/10/2021	10,31
412	9H	não	não	04/07/2011	25/10/2021	10,31
413	9H	não	não	04/07/2011	25/10/2021	10,31
414	4R	sim	não	07/07/2011	25/10/2021	10,30
415	4R	não	não	07/07/2011	25/10/2021	10,30
416	9H	sim	não	08/07/2011	25/10/2021	10,30
417	9H	sim	não	08/07/2011	25/10/2021	10,30
418	9H	sim	não	08/07/2011	25/10/2021	10,30
419	4R	não	não	11/07/2011	25/10/2021	10,29
420	9H	sim	não	11/07/2011	25/10/2021	10,29
421	4R	não	não	15/07/2011	25/10/2021	10,28
422	4R	sim	não	18/07/2011	25/10/2021	10,27
423	9H	sim	não	19/07/2011	25/10/2021	10,27
424	4R	sim	não	21/07/2011	25/10/2021	10,26

425	4R	sim	não	21/07/2011	25/10/2021	10,26
426	4R	sim	não	22/07/2011	25/10/2021	10,26
427	4R	sim	não	28/07/2011	25/10/2021	10,25
428	4R	sim	não	28/07/2011	25/10/2021	10,25
429	4R	sim	não	28/07/2011	25/10/2021	10,25
430	4R	sim	não	29/07/2011	25/10/2021	10,24
431	9H	sim	não	29/07/2011	25/10/2021	10,24
432	9H	sim	não	29/07/2011	25/10/2021	10,24
433	9H	sim	não	29/07/2011	25/10/2021	10,24
434	9H	sim	não	02/08/2011	25/10/2021	10,23
435	9H	sim	não	02/08/2011	25/10/2021	10,23
436	9H	sim	não	02/08/2011	25/10/2021	10,23
437	9H	sim	não	02/08/2011	25/10/2021	10,23
438	9H	sim	não	04/08/2011	25/10/2021	10,23
439	4R	sim	não	05/08/2011	25/10/2021	10,22
440	4R	sim	não	05/08/2011	25/10/2021	10,22
441	9H	não	não	05/08/2011	25/10/2021	10,22
442	4R	sim	não	08/08/2011	25/10/2021	10,21
443	9H	sim	não	11/08/2011	25/10/2021	10,21
444	9H	sim	não	11/08/2011	25/10/2021	10,21
445	9H	sim	não	11/08/2011	25/10/2021	10,21
446	4R	sim	não	18/08/2011	25/10/2021	10,19
447	4R	sim	não	24/08/2011	25/10/2021	10,17
448	9H	não	não	25/08/2011	25/10/2021	10,17
450	4R	sim	não	26/08/2011	25/10/2021	10,17
451	4R	sim	não	29/08/2011	25/10/2021	10,16
452	4R	sim	não	30/08/2011	25/10/2021	10,15
453	4R	sim	não	02/09/2011	25/10/2021	10,15
454	4R	não	não	05/09/2011	25/10/2021	10,14
455	4R	não	não	05/09/2011	25/10/2021	10,14

456	4R	não	não	05/09/2011	25/10/2021	10,14
457	9H	sim	não	08/09/2011	25/10/2021	10,13
458	9H	sim	não	09/09/2011	25/10/2021	10,13
459	9H	não	não	09/09/2011	25/10/2021	10,13
460	9H	não	não	09/09/2011	25/10/2021	10,13
461	9H	sim	não	09/09/2011	25/10/2021	10,13
462	4R	sim	não	09/09/2011	25/10/2021	10,13
463	9H	sim	não	14/09/2011	25/10/2021	10,11
464	4R	sim	não	14/09/2011	25/10/2021	10,11
465	9H	sim	não	16/09/2011	25/10/2021	10,11
466	9H	não	não	19/09/2011	25/10/2021	10,10
467	9H	sim	não	20/09/2011	25/10/2021	10,10
468	4R	sim	não	20/09/2011	25/10/2021	10,10
469	9H	sim	não	22/09/2011	25/10/2021	10,09
470	4R	sim	não	22/09/2011	25/10/2021	10,09
471	4R	sim	não	22/09/2011	25/10/2021	10,09
472	9H	sim	não	22/09/2011	25/10/2021	10,09
473	4R	sim	não	23/09/2011	25/10/2021	10,09
474	9H	sim	não	23/09/2011	25/10/2021	10,09
475	9H	sim	não	23/09/2011	25/10/2021	10,09
476	4R	sim	não	23/09/2011	25/10/2021	10,09
477	4R	sim	não	23/09/2011	25/10/2021	10,09
478	4R	sim	não	26/09/2011	25/10/2021	10,08
479	9H	sim	não	26/09/2011	25/10/2021	10,08
480	9H	não	não	26/09/2011	25/10/2021	10,08
481	9H	sim	não	29/09/2011	25/10/2021	10,07
482	9H	sim	não	29/09/2011	25/10/2021	10,07
483	9H	sim	não	29/09/2011	25/10/2021	10,07
484	4R	sim	não	29/09/2011	25/10/2021	10,07
485	4R	sim	não	30/09/2011	25/10/2021	10,07

486	4R	sim	não	06/10/2011	25/10/2021	10,05
487	9H	sim	não	06/10/2011	25/10/2021	10,05
488	4R	sim	não	10/10/2011	25/10/2021	10,04
489	4R	não	não	10/10/2011	25/10/2021	10,04
490	4R	não	não	11/10/2011	25/10/2021	10,04
491	4R	sim	não	11/10/2011	25/10/2021	10,04
492	9H	não	não	13/10/2011	25/10/2021	10,03
493	4R	sim	não	13/10/2011	25/10/2021	10,03
494	9H	sim	não	14/10/2011	25/10/2021	10,03
495	4R	não	não	18/10/2011	25/10/2021	10,02
496	9H	sim	não	19/10/2011	25/10/2021	10,02
497	9H	sim	não	19/10/2011	25/10/2021	10,02
498	4R	sim	não	19/10/2011	25/10/2021	10,02
499	9H	não	não	19/10/2011	25/10/2021	10,02
500	4R	sim	não	20/10/2011	25/10/2021	10,02
501	9H	sim	não	20/10/2011	25/10/2021	10,02
502	9H	sim	não	21/10/2011	25/10/2021	10,01
503	4R	sim	não	25/10/2011	25/10/2021	10,00
504	4R	sim	não	25/10/2011	25/10/2021	10,00
505	4R	sim	não	31/10/2011	25/10/2021	9,98
506	4R	não	não	03/11/2011	25/10/2021	9,98
507	9H	não	não	04/11/2011	25/10/2021	9,97
508	9H	sim	não	07/11/2011	25/10/2021	9,97
509	4R	não	não	11/11/2011	25/10/2021	9,95
510	9H	sim	não	11/11/2011	25/10/2021	9,95
511	9H	sim	não	11/11/2011	25/10/2021	9,95
512	9H	sim	não	11/11/2011	25/10/2021	9,95
513	9H	não	não	11/11/2011	25/10/2021	9,95
514	4R	não	não	24/11/2011	25/10/2021	9,92
515	4R	sim	não	24/11/2011	25/10/2021	9,92

516	9H	não	não	28/11/2011	25/10/2021	9,91
517	4R	sim	não	30/11/2011	25/10/2021	9,90
518	4R	sim	não	30/11/2011	25/10/2021	9,90
519	9H	sim	não	30/11/2011	25/10/2021	9,90
520	4R	não	não	29/11/2011	25/10/2021	9,91
521	4R	sim	não	29/11/2011	25/10/2021	9,91
522	9H	sim	não	30/11/2011	25/10/2021	9,90
523	9H	não	não	01/12/2011	25/10/2021	9,90
524	9H	sim	não	01/12/2011	25/10/2021	9,90
525	9H	sim	não	02/12/2011	25/10/2021	9,90
526	9H	não	não	02/12/2011	25/10/2021	9,90
527	4R	sim	não	02/12/2011	25/10/2021	9,90
528	9H	não	não	02/12/2011	25/10/2021	9,90
529	4R	sim	não	02/12/2011	25/10/2021	9,90
530	4R	sim	não	02/12/2011	25/10/2021	9,90
531	9H	sim	não	02/12/2011	25/10/2021	9,90
532	4R	sim	não	02/12/2011	25/10/2021	9,90
533	9H	não	não	02/12/2011	25/10/2021	9,90
534	9H	sim	não	02/12/2011	25/10/2021	9,90
535	9H	sim	não	02/12/2011	25/10/2021	9,90
536	4R	sim	não	07/12/2011	25/10/2021	9,88
537	4R	sim	não	05/12/2011	25/10/2021	9,89
538	4R	sim	não	08/12/2011	25/10/2021	9,88
539	4R	não	não	12/12/2011	25/10/2021	9,87
540	4R	não	não	12/12/2011	25/10/2021	9,87
541	9H	não	não	14/12/2011	25/10/2021	9,86
542	9H	sim	não	14/12/2011	25/10/2021	9,86
543	9H	não	não	14/12/2011	25/10/2021	9,86
544	4R	sim	não	14/12/2011	25/10/2021	9,86
545	9H	sim	não	14/12/2011	25/10/2021	9,86

546	9H	não	não	14/12/2011	25/10/2021	9,86
547	4R	sim	não	14/12/2011	25/10/2021	9,86
548	4R	sim	não	14/12/2011	25/10/2021	9,86
549	9H	não	não	14/12/2011	25/10/2021	9,86
550	4R	sim	não	15/12/2011	25/10/2021	9,86
551	4R	sim	não	15/12/2011	25/10/2021	9,86
552	9H	sim	não	16/12/2011	25/10/2021	9,86
553	9H	sim	não	16/12/2011	25/10/2021	9,86
554	9H	não	não	16/12/2011	25/10/2021	9,86
555	9H	não	não	22/12/2011	25/10/2021	9,84
556	4R	sim	não	28/12/2011	25/10/2021	9,83
557	4R	sim	não	05/01/2012	25/10/2021	9,80
558	4R	não	não	06/01/2012	25/10/2021	9,80
559	9H	sim	não	09/01/2012	25/10/2021	9,79
560	4R	não	não	09/01/2012	25/10/2021	9,79
561	9H	sim	não	09/01/2012	25/10/2021	9,79
562	9H	sim	não	09/01/2012	25/10/2021	9,79
563	9H	não	não	09/01/2012	25/10/2021	9,79
564	9H	não	não	09/01/2012	25/10/2021	9,79
565	4R	não	não	10/01/2012	25/10/2021	9,79
566	4R	não	não	10/01/2012	25/10/2021	9,79
567	9H	sim	não	13/01/2012	25/10/2021	9,78
568	9H	não	não	13/01/2012	25/10/2021	9,78
569	4R	sim	não	16/01/2012	25/10/2021	9,77
570	4R	sim	não	16/01/2012	25/10/2021	9,77
571	4R	sim	não	16/01/2012	25/10/2021	9,77
572	4R	sim	não	16/01/2012	25/10/2021	9,77
573	4R	sim	não	16/01/2012	25/10/2021	9,77
574	4R	sim	não	18/01/2012	25/10/2021	9,77
575	9H	sim	não	25/01/2012	25/10/2021	9,75

576	9H	não	não	26/01/2012	25/10/2021	9,75
577	9H	sim	não	26/01/2012	25/10/2021	9,75
579	4R	sim	não	27/01/2012	25/10/2021	9,74
580	9H	sim	não	27/01/2012	25/10/2021	9,74
581	9H	sim	não	30/01/2012	25/10/2021	9,74
582	9H	sim	não	30/01/2012	25/10/2021	9,74
583	4R	não	não	02/02/2012	25/10/2021	9,73
584	9H	sim	não	03/02/2012	25/10/2021	9,72
585	4R	sim	não	06/02/2012	25/10/2021	9,72
586	4R	não	não	06/02/2012	25/10/2021	9,72
587	9H	não	não	09/02/2012	25/10/2021	9,71
588	9H	não	não	09/02/2012	25/10/2021	9,71
589	9H	sim	não	13/02/2012	25/10/2021	9,70
591	4R	sim	não	16/02/2012	25/10/2021	9,69
592	4R	não	não	16/02/2012	25/10/2021	9,69
593	4R	não	não	27/02/2012	25/10/2021	9,66
594	4R	não	não	27/02/2012	25/10/2021	9,66
595	4R	sim	não	27/02/2012	25/10/2021	9,66
596	9H	sim	não	01/03/2012	25/10/2021	9,65
597	9H	sim	não	01/03/2012	25/10/2021	9,65
598	9H	sim	não	01/03/2012	25/10/2021	9,65
599	9H	sim	não	01/03/2012	25/10/2021	9,65
600	4R	sim	não	02/03/2012	25/10/2021	9,65
601	9H	não	não	08/03/2012	25/10/2021	9,63
602	9H	não	não	08/03/2012	25/10/2021	9,63
603	4R	sim	não	09/03/2012	25/10/2021	9,63
604	4R	sim	não	12/03/2012	25/10/2021	9,62
605	9H	sim	não	16/03/2012	25/10/2021	9,61
606	9H	sim	não	16/03/2012	25/10/2021	9,61
607	9H	não	não	16/03/2012	25/10/2021	9,61

608	4R	sim	não	19/03/2012	25/10/2021	9,60
609	4R	sim	não	19/03/2012	25/10/2021	9,60
610	9H	sim	não	19/03/2012	25/10/2021	9,60
611	4R	não	não	22/03/2012	25/10/2021	9,59
612	4R	não	não	22/03/2012	25/10/2021	9,59
613	9H	sim	não	22/03/2012	25/10/2021	9,59
614	4R	sim	não	26/03/2012	25/10/2021	9,58
615	9H	sim	não	28/03/2012	25/10/2021	9,58
616	9H	sim	não	29/03/2012	25/10/2021	9,57
617	4R	sim	não	30/03/2012	25/10/2021	9,57
618	4R	sim	não	30/03/2012	25/10/2021	9,57
619	4R	sim	não	30/03/2012	25/10/2021	9,57
620	4R	sim	não	30/03/2012	25/10/2021	9,57
621	9H	não	não	30/03/2012	25/10/2021	9,57
622	9H	não	não	30/03/2012	25/10/2021	9,57
623	9H	não	não	02/04/2012	25/10/2021	9,56
624	9H	não	não	02/04/2012	25/10/2021	9,56
625	9H	sim	não	02/04/2012	25/10/2021	9,56
626	4R	sim	não	05/04/2012	25/10/2021	9,56
627	4R	não	não	09/04/2012	25/10/2021	9,54
628	9H	não	não	09/04/2012	25/10/2021	9,54
629	9H	sim	não	12/04/2012	25/10/2021	9,54
630	4R	sim	não	19/04/2012	25/10/2021	9,52
631	4R	sim	não	19/04/2012	25/10/2021	9,52
632	9H	sim	não	24/04/2012	25/10/2021	9,50
633	4R	sim	não	27/04/2012	25/10/2021	9,49
634	4R	sim	não	27/04/2012	25/10/2021	9,49
635	4R	sim	não	04/05/2012	25/10/2021	9,48
636	9H	sim	não	07/05/2012	25/10/2021	9,47
637	9H	sim	não	08/05/2012	25/10/2021	9,46

639	4R	sim	não	08/05/2012	25/10/2021	9,46
640	9H	sim	não	10/05/2012	25/10/2021	9,46
641	4R	sim	não	10/05/2012	25/10/2021	9,46
642	4R	sim	não	11/05/2012	25/10/2021	9,46
643	9H	não	não	14/05/2012	25/10/2021	9,45
644	9H	não	não	14/05/2012	25/10/2021	9,45
645	9H	sim	não	17/05/2012	25/10/2021	9,44
646	4R	sim	não	17/05/2012	25/10/2021	9,44
647	4R	sim	não	18/05/2012	25/10/2021	9,44
648	4R	sim	não	22/05/2012	25/10/2021	9,43
649	9H	sim	não	24/05/2012	25/10/2021	9,42
650	9H	sim	não	24/05/2012	25/10/2021	9,42
651	9H	sim	não	24/05/2012	25/10/2021	9,42
652	4R	sim	não	24/05/2012	25/10/2021	9,42
653	4R	sim	não	24/05/2012	25/10/2021	9,42
654	9H	sim	não	24/05/2012	25/10/2021	9,42
655	9H	sim	não	24/05/2012	25/10/2021	9,42
656	4R	não	não	24/05/2012	25/10/2021	9,42
657	9H	sim	não	25/05/2012	25/10/2021	9,42
658	9H	sim	não	25/05/2012	25/10/2021	9,42
659	9H	sim	não	25/05/2012	25/10/2021	9,42
660	4R	sim	não	29/05/2012	25/10/2021	9,41
661	4R	não	não	29/05/2012	25/10/2021	9,41
662	4R	sim	não	11/06/2012	25/10/2021	9,37
663	4R	sim	não	11/06/2012	25/10/2021	9,37
664	4R	sim	não	11/06/2012	25/10/2021	9,37
665	4R	sim	não	11/06/2012	25/10/2021	9,37
666	9H	sim	não	11/06/2012	25/10/2021	9,37
667	4R	sim	não	11/06/2012	25/10/2021	9,37
668	9H	não	não	11/06/2012	25/10/2021	9,37

669	4R	sim	não	12/06/2012	25/10/2021	9,37
670	9H	sim	não	12/06/2012	25/10/2021	9,37
671	9H	sim	não	14/06/2012	25/10/2021	9,36
672	4R	sim	não	14/06/2012	25/10/2021	9,36
673	4R	não	não	18/06/2012	25/10/2021	9,35
675	9H	sim	não	25/06/2012	25/10/2021	9,33
676	4R	não	não	26/06/2012	25/10/2021	9,33
677	4R	sim	não	28/06/2012	25/10/2021	9,33
678	4R	não	não	02/07/2012	25/10/2021	9,31
679	9H	não	não	02/07/2012	25/10/2021	9,31
680	9H	não	não	02/07/2012	25/10/2021	9,31
681	9H	não	não	05/07/2012	25/10/2021	9,31
682	9H	não	não	05/07/2012	25/10/2021	9,31
683	9H	sim	não	06/07/2012	25/10/2021	9,30
684	9H	sim	não	09/07/2012	25/10/2021	9,30
685	9H	não	não	10/07/2012	25/10/2021	9,29
686	4R	sim	não	12/07/2012	25/10/2021	9,29
687	4R	sim	não	12/07/2012	25/10/2021	9,29
688	4R	não	não	13/07/2012	25/10/2021	9,28
689	4R	não	não	17/07/2012	25/10/2021	9,27
690	9H	sim	não	27/07/2012	25/10/2021	9,25
691	4R	sim	não	27/07/2012	25/10/2021	9,25
692	9H	sim	não	31/07/2012	25/10/2021	9,23
693	4R	sim	não	01/08/2012	25/10/2021	9,23
694	9H	não	não	03/08/2012	25/10/2021	9,23
695	9H	não	não	03/08/2012	25/10/2021	9,23
696	9H	não	não	03/08/2012	25/10/2021	9,23
697	4R	não	não	03/08/2012	25/10/2021	9,23
698	4R	não	não	06/08/2012	25/10/2021	9,22
699	9H	sim	não	06/08/2012	25/10/2021	9,22

700	4R	sim	não	09/08/2012	25/10/2021	9,21
701	4R	sim	não	09/08/2012	25/10/2021	9,21
702	4R	não	não	09/08/2012	25/10/2021	9,21
703	9H	não	não	10/08/2012	25/10/2021	9,21
704	4R	não	não	10/08/2012	25/10/2021	9,21
705	4R	sim	não	16/08/2012	25/10/2021	9,19
706	4R	sim	não	16/08/2012	25/10/2021	9,19
707	9H	não	não	16/08/2012	25/10/2021	9,19
708	9H	sim	não	20/08/2012	25/10/2021	9,18
709	9H	não	não	20/08/2012	25/10/2021	9,18
710	9H	sim	não	20/08/2012	25/10/2021	9,18
711	9H	sim	não	23/08/2012	25/10/2021	9,17
712	9H	sim	não	24/08/2012	25/10/2021	9,17
713	4R	sim	não	24/08/2012	25/10/2021	9,17
714	4R	sim	não	24/08/2012	25/10/2021	9,17
715	4R	sim	não	24/08/2012	25/10/2021	9,17
716	4R	sim	não	27/08/2012	25/10/2021	9,16
717	9H	não	não	27/08/2012	25/10/2021	9,16
718	4R	não	não	30/08/2012	25/10/2021	9,15
719	4R	sim	não	30/08/2012	25/10/2021	9,15
720	9H	sim	não	30/08/2012	25/10/2021	9,15
721	4R	sim	não	30/08/2012	25/10/2021	9,15
722	4R	sim	não	30/08/2012	25/10/2021	9,15
723	9H	não	não	06/09/2012	25/10/2021	9,13
724	9H	sim	não	10/09/2012	25/10/2021	9,12
725	4R	sim	não	13/09/2012	25/10/2021	9,11
726	9H	sim	não	13/09/2012	25/10/2021	9,11
727	9H	sim	não	18/09/2012	25/10/2021	9,10
728	4R	sim	não	19/09/2012	25/10/2021	9,10
729	4R	sim	não	20/09/2012	25/10/2021	9,10

730	9H	não	não	20/09/2012	25/10/2021	9,10
731	4R	sim	não	20/09/2012	25/10/2021	9,10
732	4R	não	não	21/09/2012	25/10/2021	9,09
733	4R	sim	não	21/09/2012	25/10/2021	9,09
734	4R	não	não	21/09/2012	25/10/2021	9,09
735	4R	não	não	24/09/2012	25/10/2021	9,08
736	9H	sim	não	26/09/2012	25/10/2021	9,08
737	9H	sim	não	26/09/2012	25/10/2021	9,08
738	4R	não	não	24/09/2012	25/10/2021	9,08
739	9H	sim	não	27/09/2012	25/10/2021	9,08
740	4R	sim	não	27/09/2012	25/10/2021	9,08
741	9H	sim	não	01/10/2012	25/10/2021	9,07
742	4R	não	não	01/10/2012	25/10/2021	9,07
743	4R	sim	não	03/10/2012	25/10/2021	9,06
744	9H	sim	não	10/10/2012	25/10/2021	9,04
745	4R	não	não	10/10/2012	25/10/2021	9,04
746	9H	não	não	10/10/2012	25/10/2021	9,04
747	4R	sim	não	11/10/2012	25/10/2021	9,04
748	9H	não	não	18/10/2012	25/10/2021	9,02
749	9H	sim	não	18/10/2012	25/10/2021	9,02
751	4R	sim	não	18/10/2012	25/10/2021	9,02
752	9H	não	não	18/10/2012	25/10/2021	9,02
753	4R	sim	não	18/10/2012	25/10/2021	9,02
754	9H	não	não	18/10/2012	25/10/2021	9,02
755	9H	não	não	19/10/2012	25/10/2021	9,02
756	9H	sim	não	19/10/2012	25/10/2021	9,02
757	4R	sim	não	19/10/2012	25/10/2021	9,02
758	4R	sim	não	22/10/2012	25/10/2021	9,01
759	4R	sim	não	22/10/2012	25/10/2021	9,01
760	9H	sim	não	25/10/2012	25/10/2021	9,00

761	9H	sim	não	25/10/2012	25/10/2021	9,00
762	4R	sim	não	25/10/2012	25/10/2021	9,00
763	9H	não	não	29/10/2012	25/10/2021	8,99
764	4R	sim	não	29/10/2012	25/10/2021	8,99
765	4R	sim	não	29/10/2012	25/10/2021	8,99
766	4R	não	não	29/10/2012	25/10/2021	8,99
767	4R	não	não	29/10/2012	25/10/2021	8,99
768	9H	não	não	29/10/2012	25/10/2021	8,99
769	9H	sim	não	29/10/2012	25/10/2021	8,99
770	4R	não	não	29/10/2012	25/10/2021	8,99
771	9H	não	não	29/10/2012	25/10/2021	8,99
772	9H	não	não	10/12/2012	25/10/2021	8,87
773	4R	sim	não	01/11/2012	25/10/2021	8,98
774	9H	sim	não	01/11/2012	25/10/2021	8,98
775	9H	não	não	08/11/2012	25/10/2021	8,96
776	9H	não	não	08/11/2012	25/10/2021	8,96
777	9H	não	não	09/11/2012	25/10/2021	8,96
778	4R	sim	não	12/11/2012	25/10/2021	8,95
779	9H	sim	não	12/11/2012	25/10/2021	8,95
780	9H	sim	não	12/11/2012	25/10/2021	8,95
781	4R	sim	não	22/11/2012	25/10/2021	8,92
782	9H	não	não	29/11/2012	25/10/2021	8,90
783	9H	sim	não	30/11/2012	25/10/2021	8,90
784	4R	sim	não	30/11/2012	25/10/2021	8,90
785	4R	não	não	30/11/2012	25/10/2021	8,90
786	4R	não	não	30/11/2012	25/10/2021	8,90
787	4R	sim	não	07/12/2012	25/10/2021	8,88
788	4R	sim	não	10/12/2012	25/10/2021	8,87
789	9H	sim	não	13/12/2012	25/10/2021	8,87
790	4R	sim	não	14/12/2012	25/10/2021	8,86

791	9H	sim	não	17/12/2012	25/10/2021	8,85
792	9H	sim	não	17/12/2012	25/10/2021	8,85
793	9H	não	não	20/12/2012	25/10/2021	8,85
794	4R	sim	não	14/01/2013	25/10/2021	8,78
795	4R	sim	não	17/01/2013	25/10/2021	8,77
796	4R	sim	não	21/01/2013	25/10/2021	8,76
797	4R	sim	não	24/01/2013	25/10/2021	8,75
798	4R	não	não	25/01/2013	25/10/2021	8,75
799	4R	sim	não	29/01/2013	25/10/2021	8,74
800	4R	sim	não	29/01/2013	25/10/2021	8,74
801	4R	sim	não	29/01/2013	25/10/2021	8,74
802	4R	sim	não	29/01/2013	25/10/2021	8,74
803	9H	sim	não	01/02/2013	25/10/2021	8,73
804	9H	sim	não	01/02/2013	25/10/2021	8,73
805	9H	sim	não	18/03/2013	25/10/2021	8,61
806	9H	sim	não	21/02/2013	25/10/2021	8,67
807	9H	sim	não	21/02/2013	25/10/2021	8,67
808	9H	sim	não	25/02/2013	25/10/2021	8,66
809	9H	sim	não	25/02/2013	25/10/2021	8,66
810	9H	sim	não	25/02/2013	25/10/2021	8,66
811	9H	não	não	25/02/2013	25/10/2021	8,66
812	4R	sim	não	25/02/2013	25/10/2021	8,66
813	4R	não	não	04/03/2013	25/10/2021	8,64
814	4R	sim	não	06/03/2013	25/10/2021	8,64
815	9H	sim	não	07/03/2013	25/10/2021	8,64
816	4R	sim	não	07/03/2013	25/10/2021	8,64
817	9H	não	não	11/03/2013	25/10/2021	8,62
818	4R	sim	não	11/03/2013	25/10/2021	8,62
819	4R	sim	não	11/03/2013	25/10/2021	8,62
820	9H	sim	não	18/03/2013	25/10/2021	8,61

821	4R	sim	não	18/03/2013	25/10/2021	8,61
822	9H	não	não	19/03/2013	25/10/2021	8,60
823	9H	sim	não	21/03/2013	25/10/2021	8,60
824	9H	sim	não	21/03/2013	25/10/2021	8,60
825	4R	sim	não	21/03/2013	25/10/2021	8,60
826	9H	não	não	25/03/2013	25/10/2021	8,59
827	4R	não	não	25/03/2013	25/10/2021	8,59
828	4R	sim	não	25/03/2013	25/10/2021	8,59
829	4R	sim	não	25/03/2013	25/10/2021	8,59
830	4R	sim	não	25/03/2013	25/10/2021	8,59
831	9H	sim	não	27/03/2013	25/10/2021	8,58
832	9H	sim	não	28/03/2013	25/10/2021	8,58
833	9H	não	não	01/04/2013	25/10/2021	8,57
834	4R	sim	não	04/04/2013	25/10/2021	8,56
835	4R	sim	não	08/04/2013	25/10/2021	8,55
836	9H	não	não	08/04/2013	25/10/2021	8,55
837	9H	sim	não	11/04/2013	25/10/2021	8,54
838	9H	não	não	12/04/2013	25/10/2021	8,54
839	4R	não	não	12/04/2013	25/10/2021	8,54
840	4R	sim	não	12/04/2013	25/10/2021	8,54
841	4R	não	não	18/04/2013	25/10/2021	8,52
842	9H	sim	não	02/05/2013	25/10/2021	8,48
843	4R	sim	não	02/05/2013	25/10/2021	8,48
844	4R	sim	não	02/05/2013	25/10/2021	8,48
845	9H	sim	não	06/05/2013	25/10/2021	8,47
846	9H	não	não	06/05/2013	25/10/2021	8,47
847	9H	não	não	06/05/2013	25/10/2021	8,47
849	4R	sim	não	09/05/2013	25/10/2021	8,46
850	9H	sim	não	09/05/2013	25/10/2021	8,46
851	9H	sim	não	09/05/2013	25/10/2021	8,46

852	9H	sim	não	09/05/2013	25/10/2021	8,46
853	4R	sim	não	09/05/2013	25/10/2021	8,46
854	4R	sim	não	13/05/2013	25/10/2021	8,45
855	4R	sim	não	13/05/2013	25/10/2021	8,45
856	9H	sim	não	13/05/2013	25/10/2021	8,45
857	9H	não	não	14/05/2013	25/10/2021	8,45
858	4R	sim	não	14/05/2013	25/10/2021	8,45
859	9H	não	não	16/05/2013	25/10/2021	8,44
860	4R	não	não	17/05/2013	25/10/2021	8,44
861	4R	sim	não	17/05/2013	25/10/2021	8,44
862	9H	sim	não	17/05/2013	25/10/2021	8,44
863	9H	sim	não	17/05/2013	25/10/2021	8,44
864	4R	sim	não	20/05/2013	25/10/2021	8,43
865	4R	sim	não	23/05/2013	25/10/2021	8,42
866	9H	não	não	24/05/2013	25/10/2021	8,42
867	9H	não	não	24/05/2013	25/10/2021	8,42
868	4R	não	não	27/05/2013	25/10/2021	8,41
869	9H	sim	não	27/05/2013	25/10/2021	8,41
870	4R	não	não	06/06/2013	25/10/2021	8,39
871	9H	sim	não	06/06/2013	25/10/2021	8,39
872	9H	não	não	13/06/2013	25/10/2021	8,37
873	9H	sim	não	14/06/2013	25/10/2021	8,36
874	4R	não	não	17/06/2013	25/10/2021	8,36
875	4R	sim	não	17/06/2013	25/10/2021	8,36
876	4R	sim	não	17/06/2013	25/10/2021	8,36
877	4R	sim	não	20/06/2013	25/10/2021	8,35
878	4R	sim	não	24/06/2013	25/10/2021	8,34
879	4R	sim	não	24/06/2013	25/10/2021	8,34
880	4R	sim	não	27/06/2013	25/10/2021	8,33
881	4R	sim	não	27/06/2013	25/10/2021	8,33

882	9H	sim	não	05/07/2013	25/10/2021	8,31
883	9H	sim	não	05/07/2013	25/10/2021	8,31
884	9H	sim	não	08/07/2013	25/10/2021	8,30
885	9H	sim	não	08/07/2013	25/10/2021	8,30
886	9H	sim	não	12/07/2013	25/10/2021	8,29
887	9H	sim	não	12/07/2013	25/10/2021	8,29
888	4R	sim	não	15/07/2013	25/10/2021	8,28
889	4R	sim	não	15/07/2013	25/10/2021	8,28
890	4R	não	não	02/08/2013	25/10/2021	8,23
891	9H	não	não	02/08/2013	25/10/2021	8,23
892	9H	sim	não	09/08/2013	25/10/2021	8,21
893	4R	não	não	09/08/2013	25/10/2021	8,21
894	4R	sim	não	12/08/2013	25/10/2021	8,20
895	9H	sim	não	15/08/2013	25/10/2021	8,19
896	4R	sim	não	15/08/2013	25/10/2021	8,19
897	4R	não	não	15/08/2013	25/10/2021	8,19
898	4R	não	não	15/08/2013	25/10/2021	8,19
899	9H	não	não	19/08/2013	25/10/2021	8,18
900	9H	sim	não	22/08/2013	25/10/2021	8,18
901	9H	sim	não	26/08/2013	25/10/2021	8,16
902	9H	sim	não	26/08/2013	25/10/2021	8,16
903	4R	não	não	27/08/2013	25/10/2021	8,16
904	4R	sim	não	29/08/2013	25/10/2021	8,16
905	4R	não	não	02/09/2013	25/10/2021	8,15
906	9H	sim	não	02/09/2013	25/10/2021	8,15
907	9H	sim	não	05/09/2013	25/10/2021	8,14
908	9H	sim	não	06/09/2013	25/10/2021	8,13
909	9H	sim	não	12/09/2013	25/10/2021	8,12
910	4R	sim	não	12/09/2013	25/10/2021	8,12
911	4R	sim	não	13/09/2013	25/10/2021	8,11

912	9H	sim	não	19/09/2013	25/10/2021	8,10
913	4R	sim	não	20/09/2013	25/10/2021	8,10
914	9H	não	não	20/09/2013	25/10/2021	8,10
915	4R	sim	não	07/10/2013	25/10/2021	8,05
916	4R	sim	não	07/10/2013	25/10/2021	8,05
917	9H	não	não	14/10/2013	25/10/2021	8,03
918	4R	sim	não	14/10/2013	25/10/2021	8,03
919	9H	sim	não	21/10/2013	25/10/2021	8,01
920	4R	sim	não	24/10/2013	25/10/2021	8,00
921	4R	sim	não	08/11/2013	25/10/2021	7,96
922	4R	sim	não	08/11/2013	25/10/2021	7,96
923	9H	não	não	22/11/2013	25/10/2021	7,92
924	9H	sim	não	05/12/2013	25/10/2021	7,89
925	9H	sim	não	06/12/2013	25/10/2021	7,89
926	9H	sim	não	06/12/2013	25/10/2021	7,89
927	9H	sim	não	06/12/2013	25/10/2021	7,89
928	4R	não	não	06/12/2013	25/10/2021	7,89
929	4R	não	não	06/12/2013	25/10/2021	7,89
930	4R	não	não	16/12/2013	25/10/2021	7,86
931	4R	não	não	06/01/2014	25/10/2021	7,80
932	9H	sim	não	23/01/2014	25/10/2021	7,75
933	9H	não	não	24/01/2014	25/10/2021	7,75
934	4R	sim	não	30/01/2014	25/10/2021	7,73
935	4R	não	não	31/01/2014	25/10/2021	7,73
936	4R	sim	não	31/01/2014	25/10/2021	7,73
938	9H	sim	não	05/02/2014	25/10/2021	7,72
939	9H	sim	não	07/02/2014	25/10/2021	7,71
940	9H	sim	não	13/02/2014	25/10/2021	7,70
941	9H	sim	não	20/02/2014	25/10/2021	7,68
942	4R	sim	não	20/02/2014	25/10/2021	7,68

943	9H	sim	não	20/02/2014	25/10/2021	7,68
944	9H	sim	não	20/02/2014	25/10/2021	7,68
945	4R	sim	não	26/02/2014	25/10/2021	7,66
946	9H	sim	não	27/02/2014	25/10/2021	7,66
947	4R	sim	não	27/02/2014	25/10/2021	7,66
948	4R	não	não	27/02/2014	25/10/2021	7,66
949	4R	não	não	21/03/2014	25/10/2021	7,60
950	9H	não	não	21/03/2014	25/10/2021	7,60
951	9H	não	não	21/03/2014	25/10/2021	7,60
952	4R	sim	não	03/04/2014	25/10/2021	7,56
953	4R	sim	não	03/04/2014	25/10/2021	7,56
954	9H	não	não	04/04/2014	25/10/2021	7,56
955	4R	sim	não	17/04/2014	25/10/2021	7,52
956	4R	sim	não	17/04/2014	25/10/2021	7,52
957	9H	sim	não	17/04/2014	25/10/2021	7,52
958	9H	sim	não	17/04/2014	25/10/2021	7,52
959	4R	sim	não	22/04/2014	25/10/2021	7,51
960	9H	não	não	25/04/2014	25/10/2021	7,50
961	9H	não	não	25/04/2014	25/10/2021	7,50
962	4R	sim	não	30/04/2014	25/10/2021	7,49
963	4R	sim	não	06/05/2014	25/10/2021	7,47
964	4R	sim	não	08/05/2014	25/10/2021	7,47
965	9H	sim	não	13/05/2014	25/10/2021	7,45
966	9H	sim	não	13/05/2014	25/10/2021	7,45
967	9H	sim	não	13/05/2014	25/10/2021	7,45
968	9H	sim	não	13/05/2014	25/10/2021	7,45
969	9H	sim	não	13/05/2014	25/10/2021	7,45
970	9H	sim	não	13/05/2014	25/10/2021	7,45
971	4R	sim	não	22/05/2014	25/10/2021	7,43
972	4R	não	não	17/06/2014	25/10/2021	7,36

973	4R	não	não	17/06/2014	25/10/2021	7,36
974	4R	não	não	17/06/2014	25/10/2021	7,36
975	9H	não	não	22/07/2014	25/10/2021	7,26
976	4R	sim	não	30/07/2014	25/10/2021	7,24
977	4R	sim	não	02/09/2014	25/10/2021	7,15
978	4R	sim	não	09/09/2014	25/10/2021	7,13
979	9H	não	não	25/09/2014	25/10/2021	7,08
980	4R	sim	não	25/09/2014	25/10/2021	7,08
981	9H	não	não	25/09/2014	25/10/2021	7,08
982	4R	sim	não	25/09/2014	25/10/2021	7,08
983	9H	não	não	02/10/2014	25/10/2021	7,06
984	4R	sim	não	02/10/2014	25/10/2021	7,06
985	4R	sim	não	02/10/2014	25/10/2021	7,06
986	4R	sim	não	21/10/2014	25/10/2021	7,01
987	9H	sim	não	21/10/2014	25/10/2021	7,01
988	4R	sim	não	05/11/2014	25/10/2021	6,97
989	4R	sim	não	18/11/2014	25/10/2021	6,93
990	4R	sim	não	02/12/2014	25/10/2021	6,90
991	4R	sim	não	02/12/2014	25/10/2021	6,90

Nota: TB – tuberculose, 4R- regime de 4 meses de rifampicina, 9H – regime de 9 meses de isoniazida.

APÊNCIDE C - Cálculo da taxa de incidência de tuberculose (TB) por região administrativa (RA).

RA ¹	Bairro ¹	Casos de TB (2020) ²	Total de casos de TB/RA	População estimada por RA (2020) ³	Taxa de incidência de TB (2020)	Classificação da OMS ^{3*}
I Portuária	Saúde	6	118	55069,6321	214,274	Endêmica (100-299 novos casos/ 100.000 ppa)
	Gamboa	46				
	Santo Cristo	29				
	Caju	37				
VII São Cristóvão	São Cristóvão	108	269	95199,3176	282,56	Endêmica (100-299 novos casos/ 100.000 ppa)
	Mangueira	81				
	Benfica	80				
	Vasco da Gama					
IV Botafogo	Flamengo	21	142	240 344,7	59,08	Moderada/alta (50-99 novos casos/ 100.000 ppa)
	Glória	22				
	Laranjeiras	19				
	Catete	25				
	Cosme Velho	9				
	Botafogo	41				
	Humaitá	2				
	Urca	3				
V Copacabana	Copacabana	138	157	161200,5815	97,39	Moderada/alta (50-99 novos casos/ 100.000 ppa)
	Leme	19				
X Ramos	Manguinhos	126	347	155221,5545	223,55	Endêmica (100-299 novos casos/ 100.000 ppa)
	Bonsucesso	73				
	Ramos	107				
	Olaria	41				

RA ¹	Bairro ^a	Casos de TB (2020) ^b	Total de casos de TB/RA	População estimada por RA (2020) ^c	Taxa de incidência de TB (2020)	Classificação da OMS ^{3*}
XVII Bangu	Padre Miguel	59	1854	433586,4004	427,5964371	Alta endemia (300 – 499 novos casos/ /100.000 ppa)
	Bangu	1702				
	Senador Camará	93				
XIX Santa Cruz	Paciência	80	368	410725,9699	89,59	Moderada/alta (50-99 novos casos/ 100.000 ppa)
	Santa Cruz	251				
	Sepetiba	37				
XXII Anchieta	Guadalupe	38	122	161052,4259	75,75	Moderada/alta (50-99 novos casos/ 100.000 ppa)
	Anchieta	51				
	Parque Anchieta	13				
	Ricardo de Albuquerque	20				
	Deodoro	9				
XXXIII Realengo	Vila militar	1	170	245850,9822	69,14	Moderada/alta (50-99 novos casos/ 100.000 ppa)
	Jardim Sulacap	8				
	Magalhães Bastos	13				
	Realengo	139				
	Coelho Neto	24				
XXV Pavuna	Acari	50	244	217469,5584	112,19	Endêmica (100-299 novos casos/ 100.000 ppa)
	Barros Filho	17				
	Costas Barros	77				
	Pavuna	76				

RA ¹	Bairro ^a	Casos de TB (2020) ^b	Total de casos de TB/RA	População estimada por RA (2020) ^c	Taxa de incidência de TB (2020)	Classificação da OMS ³
XVIII Campo Grande	Santíssimo	38	421	584627,539	72,01	Moderada/alta (50-99 novos casos/ 100.000 ppa)
	Campo Grande	223				
	Senador Vasconcelos	12				
	Inhoaíba	62				
	Cosmos	86				
*	Queimados (2021)	82	-	152311	53,83	Moderada/alta (50-99 novos casos/ 100.000 ppa)

Fonte:

a: http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/5148142/4145881/ListadeBairroseAPs_Mapa,

b: <https://epirio.svs.rio.br/painel/doencas-transmissiveis-cronicas/>,

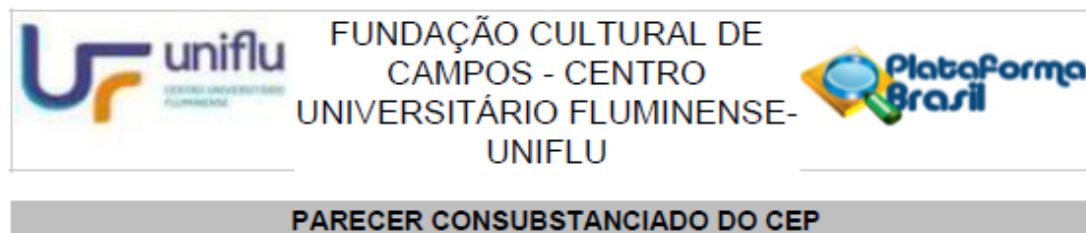
c: <https://www.data.rio/documents/ba877d53302346eca990a47c99e15f74/about> (acessados em 19 agosto 2023).

3: Referência 3. WHO global lists of high burden countries for (TB), TB/HIV and multidrug/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), 2021–2025.

*Município da região metropolitana do Rio de Janeiro. OMS: Organização Mundial da Saúde.

ANEXO

ANEXO A – Print do parecer do comitê de ética em pesquisa (CEP).



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Ensaio Clínico Randomizado Comparando 4 meses de Rifampicina com 9 meses de Isoniazida para tratamento da Infecção Latente por *Mycobacterium tuberculosis*: um estudo multicêntrico de fase 3 para averiguar eficácia e efetividade

Pesquisador: Anete Trajman

Área Temática: Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

Versão: 2

CAAE: 07165012.2.1001.5287

Instituição Proponente: Universidade Gama Filho - UGF

Patrocinador Principal: Canadian Institutes of Health Research
CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.018.418

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios", foram retiradas das informações básicas da pesquisa com a data de submissão 11/09/2021.