

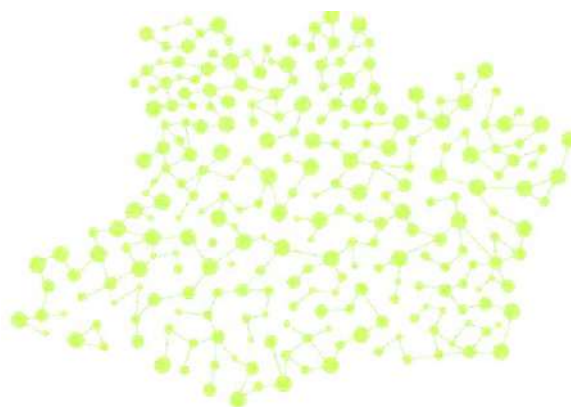


**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS**  
**FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR HEITOR VIEIRA DOURADO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**  
**DOUTORADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS**



**DETERMINANTES DAS PERDAS NA CASCATA DE CUIDADO DA**  
**INFECÇÃO POR TUBERCULOSE NO BRASIL**

**ALEXANDRA BRITO DE SOUZA**



**MANAUS**  
**2022**

**ALEXANDRA BRITO DE SOUZA**

**DETERMINANTES DAS PERDAS NA CASCATA DE CUIDADO DA INFECÇÃO  
POR TUBERCULOSE NO BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, para obtenção do título de *Doutor em Doenças Tropicais e Infeciosas*

Orientador: **Prof. Dr. Marcelo Cordeiro dos Santos**

Co-orientador: **Prof<sup>a</sup> Dr. Bruno Benzeril Andrade**

**MANAUS  
2022**

### Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo autor.

**Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.**

|       |   |
|-------|---|
| C837i | Souza, Alexandra Brito de<br>Determinantes das Perdas na Cascata de Cuidado da Infecção por Tuberculose no Brasil / Alexandra Brito de Souza.<br>Manaus: [s.n], 2022.<br>142 f.: color.; 210 cm.<br><br>Projeto de Tese - Pós-Graduação em Medicina Tropical - Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2022.<br>Inclui bibliografia<br>Orientador: Marcelo Cordeiro dos Santos<br>Co-orientador: Bruno Benzeril Andrade<br><br>1. Infecção tuberculosa. 2. Cascata de cuidados. 3. Região Amazônica. 4. Investigação de contato. I. Marcelo Cordeiro dos Santos (Orient.). II. Bruno Benzeril Andrade (Coorient.). III. Universidade do Estado do Amazonas. IV. Determinantes das Perdas na Cascata de Cuidado da Infecção por Tuberculose no Brasil. |
|-------|---|

**DETERMINANTES DAS PERDAS NA CASCATA DE CUIDADO DA INFECÇÃO  
POR TUBERCULOSE NO BRASIL**

**ALEXANDRA BRITO DE SOUZA**

“Este projeto de Tese foi julgado adequada como pré-requisito para obtenção do Título de Doutor em Doenças Tropicais e Infecciosas, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado”.

**Banca Julgadora:**

---

**Dr. Marcelo Cordeiro dos Santos (UEA/FMT-HVD)**  
**Presidente**

---

**Dr. Afranio Lineu Kritski (UFRJ)**  
**Membro**

---

**Dr. Allyson Guimarães da Costa (UFAM/FMT-HVD)**  
**Membro**

---

**Dr. Francisco Beraldi de Magalhães (FPP)**  
**Membro**

---

**Dra. María Belen Arriaga Gutiérrez (Fiocruz-BA)**  
**Membro**

## DEDICATÓRIA

*A minha Mãe, Maria do Carmo B. Souza, pelo exemplo de coragem e determinação em busca de seus sonhos e formação acadêmica/ profissional e incentivo em minha educação.*

*A meu pai, Arnaldo Deodato de Souza, pelas incansáveis noites em claro na pesca em busca do sustento, pelo incentivo e suporte na minha educação.*

*A todos os participantes da coorte RePORTBrazil, pela confiança nas equipes, em especial os da coorte da FMT-VD pelo aprendizado que me proporcionaram pessoal e profissional*

## AGRADECIMENTOS

....dias tentando escrever/sonhando como esse momento, hoje é sexta-feira do ano 2022, nesse mesmo dia há um ano atrás (sexta-feira santa) eu estava em casa também sozinha respondendo aos revisores do meu artigo, hoje tenho essa mesma memória em casa sozinha agora escrevendo a tese, e resolvi escrever os agradecimentos, iniciando por...

Então, vamos lá:

Ao meu orientado, chefe (big boss), amigo e profissional exemplar, Dr. Marcelo Cordeiro-Santos; pela confiança, pelo aprendizado e pelo carinho; MEU MUITO OBRIGADA! Além disso agradeço especialmente por ter confiado em mim para lidera a ideia central desse trabalho, que por sinal foi GENIAL, ops um adjetivo melhor seria Telezé. Finalizo com agradecimento à todos os fins de semana de trabalho, análises e escrita do artigo no qual me recebia e ainda me dava comida (rsr), novamente OBRIGADA!

É claro que se falando em Marcelo Cordeiro uma piada tem que existir obrigada por todas a vezes “FMT?” Mentor da ideia central da tese.

A minha EQUIPE CLÍNICA, pelo atendimento de excelência, pelo profissionalismo, pelo amadurecimento conjunto, cuidado e alegria na assistência de saúde de todos os participantes do estudo. Meu maior orgulho! Pois me proporcionaram conduzir a melhor equipe de todo o RePORTBrazil.

Ao meu coorientador e um entusiasta da tese (muitos risos) Dr. Bruno Bezerril, pelo incentivo, revisões e ensinamentos. Estamos quites, não precisa mais pagas as 40 bolsas (piada interna).

Ao Dr. Tim, pela confiança, pelas revisões criteriosas da escrita e dos dados desse trabalho.

A Maria pelo companheirismo e trabalho em equipe na escrita, revisão e submissão dos artigos.

A equipe MONSTER da Bahia, que se dispôs a nos ajudar, pela execução das figuras incríveis dos artigos, pela excelência, qualidade e trabalho conjunto nas análises desta tese.

A todos os membros do Consórcio RePORTBrazil, em especial aos coordenadores dos centros Aline, Michael, Adriana, Jamile e nossa querida Marina; pela colaboração interinstitucional, profissionalismo, aprendizado e trocas de experiências inesquecíveis.

Ao Laboratório tuberculose da FMT-HVD, pela execução com excelência de todos os diagnósticos de TB, pela dedicação e colaboração sempre que foi necessário.

Ao Laboratório de Imunologia FMT-HVD, pela execução impecável de todos os testes IGRAs, pelo trabalho em equipe e dedicação.

A minha Mãe, Maria, pelo apoio imensurável, sendo meu maior exemplo de professora e profissionalismo, pela força de guerreira em criar 08 filhos e pelo amor incondicional.

Ao meu pai, Arnaldo, pelo ensinamento do valor do conhecimento e do trabalho, pela determinação e coragem em 08 filhos e pelo amor incondicional.

Aos Meus irmãos (Anjinho, Alcione, Alcivânia, Alexson, Alexandre, Arnaldo, Alcimara e André), todos por ordem de nascimento, pelo apoio e compreensão nos momentos de ausência.

Minha irmã Alcione, que me acolheu em sua vida e família, pelo apoio e compreensão nos momentos de stress do doutorado.

Ao meu fiel escudeiro, Carlos Eduardo, pela alegria que trouxe para nossas vidas e por ser minha válvula de escape nos momentos de tensão

Aos meus sobrinhos (Luam, Alexson F., Carolina, Lucas, José Pedro) pelos sorrisos e abraços apertados quando precisei.

Ao Allyson, pela amizade, cumplicidade, escutas, apoio incansável e acolhimento nos momentos de instabilidade emocional.....

A Renata Spener, Bruna Oliveira, Leandro obrigada pelo apoio incondicional nos atendimentos dos participantes, pela amizade e cumplicidades nos momentos de angústia e stress.

Aos percussores da FMT-HVD, Dr. Heitor Vieira Dourado e Dr. Carlos Augusto Telles de Borborema, muito obrigada pela minha segunda casa.

A Profa. Samira Sékula-Buher, por ter acreditado, incentivado e me inspirado como mulher e como pesquisadora.

A Profa. Valéria Saraceni, por todo apoio e ensinamentos, pelo acolhimento em sua casa e família, no início da minha jornada acadêmica.

Ao meu namorado, Jhonatan Silva Ramos, pelas flores e chocolates (ainda como meu paciente), pelo (re)encontro inesperado, pelo apoio, compreensão, carinho, pela comida e amor.

Aos colegas de trabalho da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, em especial a todos da Gerência de Micobateriologia, pelo apoio e estímulo no dia-dia de trabalho.

Iza, Dona Conceição e Socorro obrigada pelo apoio de secretária sempre e aprendido.



Dr. Afrânio, o nosso querido “fofinho”, pelas oportunidades na área da pesquisa e pelo incentivo à formação de recursos humanos em nossa instituição.

Aos futuros Dras, Raika, Luciana, Renata pelos cafés, pelas palavras de motivação e por todo apoio e amizade imensurável.

A minha tia querida e amada, minha tia Graça, pelo cuidado e suporte na minha criação, pelas conversas, sobretudo pelo carinho.

Aos meus avós (Judith & Francisco Brito e Maria Fernandes e Agustinho) como pelo amor que me deram em vida.

A Jucy, Juh, Jujuba ... pelas impressões, companheirismo, escutas, pelo exemplo de profissionalismo.

A Ruth Hellen, pela indicação para bolsista da FMT-HVD ainda como acadêmica de enfermagem.

As minhas amigas da adolescência Rojéssica e Camila, pelo incentivo, conversas, pelo suporte de carinho meu inferno astral de aniversário.

A Louissy, Fredson, Carol, Luziane, Fran e Vitor por todas as vezes que precisei fazer alguma reunião do doutorado e vocês estiveram lá para me cobrir ou emprestar o computador, salinha do almoxarifado, por toda amizade e apoio.

Aos profissionais Unidade Pronto Atendimento Jose Rodrigues, pelo aprendizado, evolução profissional e maturidade.

A todos os meus amigos no qual tive que inúmeras vezes falar: Não estou estudando! Obrigada por ainda tentarem me tirar de casa.

E sim, mais uma Sexta-Feira Santa estudando no qual digo muito OBRIGADA MEU DEUS! Nossa Senhora de Nazaré passe na frente!

A conquista não é de modo algum minha, mas sobretudo nossa, pois sem vocês, eu nada seria!

À Universidade do Estado do Amazonas, pelo acolhimento como aluna e oportunizar grandes aprendizados.

As instituições parceiras Superintendência da Zona Franca de Manaus (SUFRAMA), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela Bolsa de Doutorado e pelo apoio a programa de pós-graduação na formação de recursos humanos qualificados na Amazônica brasileira.

## DECLARAÇÃO AS AGÊNCIAS FINANCIADORAS

A Secretaria de Ciência e Tecnologia (SCTIE), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde (MS) e *National Institutes of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), que financiaram diretamente essa pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), responsável pelo pagamento da bolsa que colaborou de forma parcial para a realização deste estudo.

## EPIGRAFE

### O caderno “?”

*Sou eu que vou seguir você  
Do primeiro rabisco até o bê-a-bá  
Em todos os desenhos  
Coloridos vou estar  
A casa, a montanha  
Duas nuvens no céu  
E um sol a sorrir no papel*

*Sou eu que vou ser seu colega  
Seus problemas ajudar a resolver  
Te acompanhar nas provas bimestrais*

*Você vai ter  
Serei sempre seu confidente fiel  
Se seu pranto molhar meu papel*

*Sou eu que vou ser seu amigo  
Vou lhe dar abrigo  
Se você quiser  
Quando surgirem seus primeiros raios de mulher  
A vida se abrirá num feroz carrossel  
E você vai rasgar meu papel*

*O que está escrito em mim  
Comigo ficará guardado  
Se lhe dá prazer  
A vida segue sempre em frente  
O que se há de fazer?  
Só peço a você um favor, se puder  
Não me esqueça num canto qualquer*

Compositores: Antonio Pecci Filho / Lupicínio Moraes Rodrigues

Letra de O caderno © Universal Music Publishing Group

## RESUMO

**Introdução:** Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde  $\frac{1}{4}$  da população mundial está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). A identificação, diagnóstico e tratamento precoce da infecção tuberculosa (IT) é fundamental para prevenir a progressão para tuberculose ativa em adultos e crianças. Foram estudados os fatores associados as perdas na cascata de cuidados da IT em contatos adultos e crianças de pacientes com tuberculose de uma coorte prospectiva multicêntrica de regiões de alta endemia no Brasil.

**Métodos:** Contatos (adultos e crianças) de pacientes com tuberculose pulmonar confirmada por cultura foram estudados prospectivamente entre os anos de 2015 e 2019, com seguimento de 6 a 24 meses. Foi realizada coleta de dados sociodemográficos dos contatos, investigação clínica, exame radiográfico, testagem HIV, e realização de ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA). Regressões multivariáveis foram utilizadas para identificar determinantes de perdas na cascata de cuidados da IT.

**Resultados:** Encontramos perdas em todas as etapas da cascata, mas a maior perda ocorreu antes da visita ao ambulatório, quando os indivíduos identificados pelos casos-índice de TB como contatos não compareciam para avaliação, ou seja, na etapa inicial da cascata de cuidados. Entre as crianças menores de cinco anos essa perda inicial foi superior à 80%. A análise de regressão multivariada revelou que viver com HIV, o analfabetismo e a raça preta/parda foram independentemente fatores associados a perdas na cascata de cuidados dos adultos e crianças. Quando analisamos apenas as crianças os fatores independentemente relacionados foram ser mais jovem, quando o caso índice de TB era do sexo feminino, e, tinham cavidades pulmonares e tosse persistente.

**Conclusão:** Houve perdas em todas as etapas da cascata de IT, mas principalmente nas etapas iniciais de triagem e exame. Contatos de TB com baixo nível socioeconômico e vivendo com HIV estavam em maior risco de não completar a cascata de cuidados de ILTB no Brasil.

**Palavras Chaves:** Infecção tuberculosa; cascata de cuidados; investigação de contato.

## ABSTRACT

**Introduction:** Factors associated with losses in the latent tuberculosis infection (LTBI) cascade of care in contacts of tuberculosis (TB) patients were investigated in a multicenter prospective cohort from highly endemic regions in Brazil. According to estimates by the World Health Organization,  $\frac{1}{4}$  of the world's population is infected with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Early identification, diagnosis, and treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection (TBI) is critical to preventing progression to active tuberculosis in adults and children. Factors associated with losses in the TBI care cascade in adult and child contacts of tuberculosis patients from a multicentric prospective cohort from highly endemic regions in Brazil. **Methods:** Contacts (adults and children) culture-confirmed pulmonary TB patients were prospectively studied between 2015 and 2019, with follow-up of 6–24 months. Sociodemographic data were collected from the contacts, clinical investigation, radiographic examination, HIV testing, and interferon-gamma release assay (IGRA) were performed. Multivariable regressions were used to identify determinants of losses in the TBI cascade. **Results:** We found losses at all stages of the cascade, but the greatest loss occurred before the visit to the clinic, when the individuals identified by the TB index cases as contacts did not appear for evaluation, that is, in the initial stage of the care cascade. Among children under five, this initial loss was greater than 80%. Multivariate regression analysis revealed that living with HIV, illiteracy, and being black/brown were independently factors associated with losses in the adult and child care cascade. When we analyzed only children, the independently related factors were being younger, when the index TB case was female, and having lung cavities and persistent cough. **Conclusion:** There were losses in all stages of the IT cascade, but mainly in the initial stages of screening and examination. TB contacts with low socioeconomic status and living with HIV were at greater risk of not completing the LTBI care cascade in Brazil.

**Keywords:** Latent tuberculosis infection; cascade of care; contact investigation

## RESUMO LEIGO

A tuberculose é a doença que mais mata no mundo. As pessoas que convivem próximos com doentes de tuberculose pulmonar correm um risco de pegar a doença, por isso todas essas pessoas precisam passar por uma avaliação enfermagem/médica. Essa avaliação é dividida em várias etapas: identificação das pessoas, agendamento, consulta de enfermagem/médica, coleta de exames, retorno enfermagem/médico, quando necessário início de tratamento, acompanhamento do tratamento e término com a tomada de todas as doses dos medicamentos. Vários pesquisadores estudaram essas etapas e descobriram que existem várias pessoas não comparecem as unidades ou não retornam para as consultas e recebimento dos exames ou início de tratamento. Então, o nosso estudo tem como foco entender quais são fatores que estão relacionados para as pessoas não voltarem as unidades. Para isso estudamos mais de mil pessoas que conviveram com doentes de tuberculose e descobrimos que a maioria dessas pessoas não compareceram a unidade para as primeiras consultas/atendimentos, principalmente as crianças menores de 05 anos. Por isso reforçamos a necessidade de melhorar o atendimento das unidades de saúde com atenção para as etapas iniciais e redobrar esforços para priorização do atendimento das crianças.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Coeficiente de incidência de tuberculose por 100 mil hab. Por Estado da Federação, 2021. ....**Erro! Indicador não definido.**
- Figura 2** – Cascata de cuidados dos casos de TB e tratamento preventivo. ....30



## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

|                |   |
|----------------|---|
| <b>ACS</b>     | Agente Comunitário de Saúde   |
| <b>AIDS</b>    | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida  |
| <b>ARV</b>     | Antirretroviral   |
| <b>BAAR</b>    | Bacilo Álcool Ácido Resistente  |
| <b>BCG</b>     | Bacilo Calmette-Guérin  |
| <b>BK</b>      | Bacilo de Koch  |
| <b>BRICS</b>   | Brasil, Rússia, Índia, China e África do sul  |
| <b>CD4+</b>    | Linfócito T CD4 <sup>+</sup>  |
| <b>DECIT</b>   | Departamento de Ciência e Tecnologia  |
| <b>DM</b>      | Diabetes Mellitus   |
| <b>DNC</b>     | Doença de Notificação Compulsória   |
| <b>DR</b>      | Droga resistente (do inglês, <i>Drug-resistant</i> )  |
| <b>E</b>       | Etambutol (do inglês, <i>Ethambutol</i> )   |
| <b>ELISA</b>   | Ensaio Imunoenzimático (do inglês, <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> )                       |
| <b>EPI</b>     | Equipamento de Proteção Individual  |
| <b>FMT-HVD</b> | Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado   |
| <b>GAL</b>     | Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial  |
| <b>HIV</b>     | Vírus da Imunodeficiência Humana  |
| <b>INH</b>     | Isoniazida (do inglês, <i>Isoniazid</i> )   |
| <b>IFN-γ</b>   | Interferon-gama   |
| <b>IGRA</b>    | Ensaio de Liberação de Interferon gama (do inglês, <i>Interferon-Gama Release Assay</i> )           |
| <b>IT</b>      | Infecção Tuberculosa  |
| <b>IL-TB</b>   | Sistema de Informação para Notificação das Pessoas em Tratamento para IT                            |
| <b>LBA</b>     | Lavado Bronco Alveolar  |
| <b>MDR</b>     | Multidroga resistente (do inglês, <i>Multidrug-resistant</i> )                                      |
| <b>MNT</b>     | Micobactéria não tuberculosa  |
| <b>MS</b>      | Ministério da Saúde   |
| <b>Mtb</b>     | Complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>  |
| <b>ODM</b>     | Objetivos do Desenvolvimento do Milênio   |
| <b>ODS</b>     | Objetivos do Desenvolvimento Sustentável  |
| <b>OMS</b>     | Organização Mundial de Saúde  |
| <b>PPD</b>     | Purificado Proteico Derivado (do inglês, <i>Purified Protein Derivated</i> )                        |
| <b>PT</b>      | Prova Tuberculínica   |
| <b>PVHIV</b>   | Pessoa Vivendo com HIV/AIDS   |
| <b>PZA</b>     | Pirazinamida (do inglês, <i>Pyrazinamide</i> )  |
| <b>RIF</b>     | Rifampicina (do inglês, <i>Rifampicin</i> )   |
| <b>RIPE</b>    | Tratamento para Tuberculose (do inglês, <i>Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide and Ethambutol</i> ) |
| <b>S</b>       | Estreptomomicina (do inglês, <i>Streptomycin</i> )  |
| <b>SINAN</b>   | Sistema Nacional de Agravos de Notificação  |
| <b>STOP-TB</b> | Parceria para o fim da TB (do inglês, <i>Stop TB Partnership</i> )                                  |
| <b>SUS</b>     | Sistema Único de Saúde  |
| <b>TARV</b>    | Tratamento Antirretroviral  |
| <b>TB</b>      | Tuberculose   |
| <b>TB/HIV</b>  | Coinfecção pelo <i>M. Tuberculosis</i> e HIV  |
| <b>TCLE</b>    | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  |
| <b>TDO</b>     | Tratamento Diretamente Observado  |

|               |   |
|---------------|---|
| <b>TRM-TB</b> | Teste Rápido Molecular para Tuberculose |
| <b>TS</b>     | Teste de sensibilidade                  |
| <b>UEA</b>    | Universidade do Estado do Amazonas      |
| <b>WHO</b>    | World Health Organization               |

## SUMÁRIO

|   |     |
|---|-----|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....  | 21  |
| <b>1.1. Tuberculose: Aspectos Etiológicos, Epidemiológicos e Clínicos</b> .....   | 21  |
| <b>1.2. Infecção Tuberculosa (IT)</b> .....   | 24  |
| <b>1.3. Investigação da IT em contatos de casos de TB</b> .....   | 25  |
| <b>1.4. Identificação e rastreamento de contatos de casos de IT no Brasil</b> .....   | 26  |
| <b>1.5. Avaliação clínica de contatos de contatos de casos de IT</b> .....  | 26  |
| <b>1.6. Diagnóstico da Infecção Tuberculosa (IT)</b> .....  | 27  |
| <b>1.7. Tratamento da Infecção Tuberculosa (IT)</b> .....   | 30  |
| <b>1.8. Vigilância da Infecção Tuberculosa (IT)</b> .....   | 31  |
| <b>1.9. Cascata de Cuidados na Infecção Tuberculosa (IT)</b> .....  | 31  |
| <b>2. OBJETIVOS</b> .....   | 43  |
| <b>2.1. Geral</b> .....   | 43  |
| <b>2.2. Específicos</b> .....   | 43  |
| <b>3. RESULTADOS</b> .....  | 49  |
| <b>3.1. Artigo 1</b> .....  | 49  |
| <b>3.2. Artigo 2</b> .....  | 57  |
| <b>5. LIMITAÇÕES</b> .....  | 88  |
| <b>6. PERSPECTIVAS</b> .....  | 89  |
| <b>7. CONCLUSÃO</b> .....   | 90  |
| <b>8. REFERÊNCIAS</b> .....   | 89  |
| <b>9. APÊNDICES E ANEXOS</b> .....  | 101 |
| <b>9.1. Equipe de trabalho</b> .....  | 101 |
| <b>9.2. Parecer Consubstanciado dos Comitês de Ética em Pesquisa</b> .....  | 103 |
| <b>9.2.1. Parecer de Aprovação do Projeto na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)</b> .....                      | 103 |
| <b>9.2.2. Parecer de Aprovação do Projeto na Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy (UNIGRANRIO)</b> .....                  | 107 |
| <b>9.2.3. Parecer de Aprovação do Projeto na Maternidade Climério de Oliveira, Universidade Federal da Bahia (UFBA)</b> .....                 | 110 |
| <b>9.2.4. Parecer de Aprovação do Projeto no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, fundação Oswaldo Cruz (INI-FIOCRUZ)</b> ..... | 114 |
| <b>9.3. Produção Científica em outros estudos no período do Doutorado</b> .....   | 127 |
| <b>9.3.1. Artigos</b> .....   | 127 |

**9.3.2. Resumos em Anais de Eventos Científicos ..... 142**

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Tuberculose: Aspectos Etiológicos, Epidemiológicos e Clínicos

A Tuberculose (TB) é uma das dez principais causas de morte em todo o mundo, sendo estimado que um quarto da população mundial tenha a infecção tuberculosa (IT) (1). Organizações governamentais e não governamentais vêm trabalhando para diminuir a cada ano a incidência da doença. A identificação das pessoas com maior risco de adoecer, é fundamental para o controle da doença. A Organização Mundial da saúde (OMS) lançou o programa Estratégia pelo Fim da Tuberculose (*End TB Strategy*), que estabelece metas para o fim da TB, no entanto, para alcançar essas metas, é fundamental aumentar o rastreio, diagnóstico e tratamento para pessoas com TB ativa, tratamento para pessoas com infecção tuberculosa (IT) e acompanhamento de contatos próximos de TB (2,3).

Quando o indivíduo saudável é exposto ao *Mycobacterium tuberculosis*, também denominado de bacilo da TB, pode desencadear a forma ativa da doença ou pode permanecer em estado de latência, a depender de fatores imunológicos individuais, dentre outros (4). Em geral, as pessoas permanecem saudáveis, mas o rastreio de pacientes com ILTB é importante para tratar a infecção e evitar uma futura cadeia de transmissão caso a pessoa desenvolva a TB ativa (5).

A TB é causada por micobactérias pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. Para saúde pública, o *M. tuberculosis* é a espécie de maior interesse e importância médica (6).

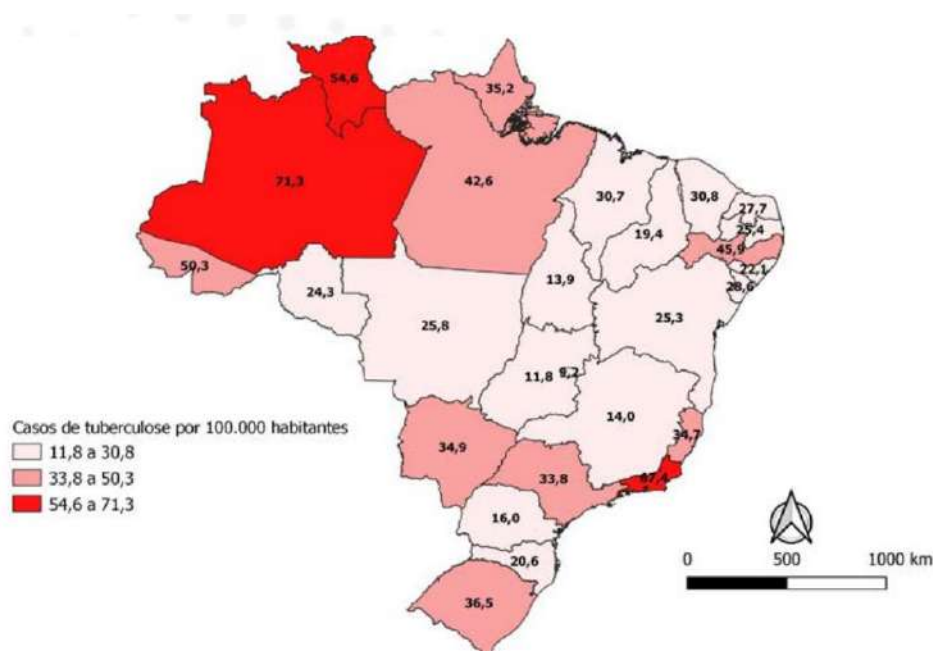
Em todo o mundo 8,7 milhões de novos casos de TB foram notificadas oficialmente aos programas de TB e relatados a Organização Mundial de Saúde (OMS), eles representam 87% dos 10,0 milhões de novos casos estimados para ocorrerem em 2021. Este número vem aumentando desde 2013, após 4 anos (2009–2012), nos quais 5,7–5,8 milhões de novos casos foram notificados anualmente. Este aumento é explicado principalmente pelo aumento das

notificações na Índia (+ 44% entre 2013 e 2017) e na Indonésia (+ 21% entre 2016 e 2017) (7).

Até a pandemia do coronavírus (COVID-19), a TB era a principal causa de morte por um único agente infeccioso, ficando acima do HIV/AIDS. O Brasil está entre os 30 países identificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) com alta carga da doença. Esses países respondem por 82% dos casos de TB no mundo (8). Há um grande esforço global contra a TB, como a estratégia END-TB da OMS, que visa reduzir os casos de TB e óbitos associados em 90% e 95%, respectivamente, em 2035 (9).

No Brasil, 68.261 mil casos foram reportados no ano de 2021, com taxa de incidência de 62 por 100 mil habitantes. Quanto ao número de notificações estado, observou-se que os estados do Amazonas (71,3), Rio de Janeiro (67,4) e Roraima (54,6), apresentaram os maiores coeficientes de incidência de tuberculose por 100 mil hab (Fig. 1). Além disso, dos 59.735 casos novos de TB pulmonar notificados em 2021, 41.904 (70,1%) ocorreram em pessoas do sexo masculino (10).

**Figura 1** – Coeficiente de incidência de tuberculose por 100 mil hab. Por Estado da Federação, 2021



**Fonte:** Brasil, 2022 (10)

A TB normalmente afeta os pulmões, mas também pode afetar outros locais ocasionando a tuberculose extrapulmonar (TBEP) (8). Pode haver concomitância da lesão extrapulmonar com a pulmonar ativa e qualquer local ou sistema do organismo pode ser afetado pela tuberculose (10).

O pulmão é o órgão mais comumente afetado em cerca de 79 a 87% das infecções por TB (11). A apresentação na forma pulmonar, além de ser a mais frequente, é a mais relevante para saúde pública, pois é a responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença, junto com a forma laríngea da doença (12,13).

Entre os sinais e sintomas clássicos da TB pulmonar (TBP) estão a tosse persistente superior a três semanas, seca ou produtiva, a expectoração, que pode ser mucóide, purulenta ou sanguinolenta, febre vespertina sem calafrios, sudorese noturna, emagrecimento, dor torácica e dispneia (14,15). Em crianças, comumente a forma primária manifesta-se de maneira insidiosa e o paciente apresenta irritabilidade, febre, sudorese noturna e inapetência (15).

A transmissão ocorre por vias aéreas, de uma pessoa com TB pulmonar ou laríngea, a qual elimina no ambiente, os bacilos através da tosse, espirro ou fala. O indivíduo com doença ativa produz núcleos de gotículas contendo o MTB, que podem flutuar por várias horas no ambiente, aumentando assim a chance de disseminação. Assim, observa-se que pacientes com baciloscopia positiva tem maior chance de transmissibilidade do patógeno (16).

Além disso, a infecciosidade pode estar presente antes do início dos sintomas, visto que há relatos de tuberculose subclínica (caracterizada por ausência de sintomas na triagem, mas resultados positivos na cultura, com tuberculose presumivelmente infecciosa). Mesmo na doença pré-diagnosticada como na doença clínica há atraso no diagnóstico devido a dificuldades de diferenciação entre outras infecções do trato respiratório e demora na procura por atendimento clínico (17).

## 1.2. Infecção Tuberculosa (IT)

O MTB ao infectar uma pessoa, pode induzir a forma ativa da doença, ou forma latente. A forma latente, denominada de Infecção Tuberculosa (IT) ocorre quando uma pessoa está infectada pelo bacilo, no entanto não manifesta a doença ativa, resistindo ao adoecimento após infecção (4,18). Os bacilos ficam encapsulados em estado de latência, podendo permanecer por muitos anos no organismo, como reservatórios, sem que haja a progressão da doença, permanecendo saudáveis por décadas, sendo estes portadores incapazes de transmitir a micobactéria (19).

Mecanismos intrínsecos ao *M. tuberculosis* podem influenciar o processo de infecção e adoecimento levando a diferentes desfechos desde o momento da inalação do bacilo pelo hospedeiro. Nesse contexto, características como virulência e carga micobacteriana (carga bacilar) influenciam de forma direta no processo infeccioso, mas, deve-se levar em consideração também fatores associados ao hospedeiro, a exemplo da imunidade inata e adquirida (20,21).

As características do bacilo frente a resposta do hospedeiro resultam na instalação ou não da doença, afinal, a probabilidade de infecção evoluir para a doença é diretamente proporcional ao número de bacilos, virulência e a resposta causada (22,23). Desde o momento da inalação até o processo de resposta imunidade natural contra o bacilo, alguns desfechos podem ser descritos, dentre eles, estão:

1. A ação eficaz da resposta celular inicial levando ao processo de destruição total de toda a carga bacilar inalada;
2. A resposta inicial ineficaz, com falha na eliminação do bacilo e início do processo de multiplicação do MTB, levando a doença ativa;
3. O bacilo pode entrar em estado de latência, tendo como desfecho a infecção latente;
4. A reativação desses bacilos latentes, originando o processo de doença ativa.



Tratando-se de um microrganismo intracelular, o bacilo possui mecanismos que auxiliam no escape do sistema imune, podendo levar ao processo de doença ativa ou até mesmo à latência (24–27). Esses mecanismos de escape podem resultar em um estado de latência, em que, mesmo em um ambiente hostil e com carência de nutrientes, o MTB consegue se manter viável através de mudanças metabólicas, com o início do catabolismo lipídico e respiração por nitrato para garantir sua sobrevivência (28–30).

Todavia, o maior risco de adoecer ocorre nos primeiros dois anos após a primo-infecção, mas pode estender-se por muitos anos (4,18). O desenvolvimento da forma ativa da doença está relacionado à fatores de competência do sistema imunológico, além de fatores de risco, como comorbidades, destacando-se a população infectada pelo vírus da Imunodeficiência adquirida (HIV) (31).

Paciente com a IT carrega um risco de 5-15% de progredir para TB ativa nos primeiros dois anos após a infecção, seguido de cerca de 5% com o risco de desenvolver TB ativa ao longo da vida, geralmente causado pela diminuição da imunidade. Com isso, um indivíduo que se infecta e a micobactéria permanece em estado de latência, representa um reservatório principal para uma futura cadeia de transmissão (32–34).

### **1.3. Investigação da IT em contatos de casos de TB**

A investigação de contatos é de fundamental importância para controle da TB, uma vez que, por meio dessa investigação, é possível identificar os casos de tuberculose ativa, iniciar precocemente o tratamento e interromper a cadeia de transmissão da doença. Essa ação também permite a identificação dos casos de infecção tuberculosa, o que possibilita a prevenção do desenvolvimento da tuberculose ativa. A investigação de contatos dar-se pela: Identificação, Rastreamento, Avaliação, Diagnóstico e Tratamento (35).

Estudos mostram que 3,5% a 5,5% dos membros da família ou dos contatos próximos a uma pessoa com TB tinham a doença prévia não diagnosticada. Esses

achados reforçam que a investigação de contato pode resultar na identificação precoce de casos e redução da transmissão da doença (35).

No Brasil o controle de contatos é realizado fundamentalmente pela Atenção Básica, inclusive nas situações em que o caso índice esteja em acompanhamento clínico em serviços de referência. Nos casos de TB MDR ou TB XDR, recomenda-se, idealmente, que a avaliação dos contatos seja realizada pelas unidades de referência para tuberculose (35).

#### **1.4. Identificação e rastreamento de contatos de casos de IT no Brasil**

A investigação da IT envolve um processo sistemático que se inicia com a identificação dos contatos. É realizada por meio de entrevista com o caso índice para obter os nomes, as idades e a avaliação de risco dos contatos para determinar a priorização da avaliação clínica. Critérios de priorização para avaliação dos contatos: pessoas de todas as idades com sintomas sugestivos de TB; crianças menores de cinco anos de idade; pessoas vivendo com HIV; portadores de condições consideradas de alto risco, com comprometimento imunológico conhecido ou suspeito; e contatos de casos índice com tuberculose drogaresistente (TB MDR) ou tuberculose multidroga-resistente (TB XDR) (36).

#### **1.5. Avaliação clínica de contatos de contatos de casos de IT**

A avaliação engloba a realização de anamnese, exame físico e exames complementares nos contatos, de acordo com a presença ou ausência de sintomas. Recomenda-se que a todos os contatos sintomáticos ou assintomáticos seja ofertada a testagem para o HIV (35). O grau de exposição do contato deve ser avaliado de maneira individualizada, considerando a forma da doença do caso de TB, o ambiente e o tempo de exposição (35).

## 1.6. Diagnóstico da Infecção Tuberculosa (IT)

Ao realizar o atendimento de um contato de caso de TB, o profissional de saúde precisar ter a sensibilidade de conversar com a pessoa sobre sintomas característicos da doença, tais como tosse seca de três semanas ou mais, sudorese noturna, perda ponderal. Se houver o relato desses sintomas, o indivíduo deve ser encaminhado para investigação de TB ativa, seguindo as normas preconizadas pelo PNCT (37). Caso não possua manifestações clínicas, deve ser avaliado a infecção tuberculosa através de dois métodos laboratoriais preconizados pelo Ministério da Saúde, sendo eles a Prova Tuberculínica (PT) e/ou Ensaio de Liberação de Interferon gama (IGRA) (10).

A PT consiste na inoculação intradérmica do derivado proteico purificado (PPD - *Purified Protein Derivative*) em indivíduos expostos ao MTB. O PPD é um produto obtido através do cultivo de sete cepas selecionadas do *M. tuberculosis* esterilizadas e concentradas. É uma solução líquida incolor ou levemente amarelada e deve ser conservada em uma temperatura de 2°C a 8°C, não podendo ser exposta à luz solar diretamente (38). No Brasil, o PPD utilizado é o RT-23 (RT: *Reset Tuberculin*, 23: número de partículas) (39).

A PT é teste de escolha do Ministério da Saúde para identificação da IT, sendo aplicado por via intradérmica, no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, em uma dose de 0,1ml, que contém 5 unidades do PPD. Após a inoculação, espera-se que ocorra uma reação de hipersensibilidade cutânea ao PPD em indivíduos que tiveram contato com o MTB, sendo realizada a avaliação e leitura dessa reação após 48 a 72 horas, podendo ser estendido por no máximo 96 horas (40,41).

Após a realização do PT, o paciente deverá voltar a unidade de saúde no tempo estipulado (72-96 horas), para realização da avaliação e leitura do teste, sendo realizado com a medição do diâmetro transversal da área endurecida palpável, utilizando uma régua milimetrada. O resultado da PT deve ser lido e registrado em milímetros, quanto mais aproximado ao valor de 5mm, maior a sensibilidade, indicando uma possível infecção pela micobactéria, caso o paciente

não tenha tido nenhum tipo de reação, o técnico responsável pela leitura deve registrar com zero milímetro (35,42).

A PT mostra uma reação de hipersensibilidade cutânea, após contato ao MTB. O teste pode sofrer interferências, por meio de micobactérias não tuberculosas e quando o paciente foi imunizado com a vacina BCG (Bacilo de Calmette-Guerin) (43). Essas limitações geram grande preocupação na equipe assistencial, visto que grande parte da população brasileira é imunizada com essa vacina (35).

De modo geral, a sensibilidade da PT é em torno de 77%. Reações falso-negativas (pacientes com IT, porém negativos na PT) podem ocorrer por conta de alguns fatores, tais como (35,44,45):

1. PPD malconservado, exposto à luz direta ou ultravioleta, congelado, desnaturado, contaminado com fungos ou com manutenção em frascos inadequados;
2. Leitor inexperiente ou com vício de leitura;
3. Presença de TB grave ou disseminada;
4. Outras doenças infecciosas agudas virais, bacterianas ou fúngicas;
5. Imunodepressão avançada (aids, uso de corticosteroides, outros imunossupressores e quimioterápicos);
6. Vacinação com vírus vivos em período menor que 15 dias;
7. Neoplasias, especialmente as de cabeça e pescoço e as doenças linfoproliferativas;
8. Desnutrição, diabetes mellitus, insuficiência renal e outras condições metabólicas;
9. Gravidez;
10. Crianças com menos de 3 meses de vida;
11. Idosos (> 65 anos);
12. Febre durante o período da realização da PT e nas horas que o sucedem.

O outro método que pode ser utilizado é o ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA). Esse teste utiliza sangue total e desenvolvido para quantificar a

produção de IFN- $\gamma$  in vivo por células T sensibilizadas após estimulação in vitro com antígenos do complexo MTB. (46,47).

Os antígenos ESAT-6 e CFP-10 são codificados na região de diferenciação 1 (RD1) presente no genoma do *M. tuberculosis* e *M. bovis* e são ausentes na vacina *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) e na maioria das micobactérias não tuberculosas. A partir disso, foram desenvolvidos testes de diagnóstico para a IT, utilizando a combinação desses antígenos com os ensaios imunoenzimáticos. Atualmente, temos dois kits disponíveis no mercado como uma alternativa ao TST para o diagnóstico da IT, sendo eles ensaio imunoenzimático T-SPOT-TB (T-SPOT-TB) e ensaio imunoenzimático QuantiFERON-TB (48).

O ensaio imunoenzimático QuantiFERON-TB foi desenvolvido com base na tecnologia de estimulação in vitro de células T efectoras, oriundas do sangue total, com um coquetel de antígenos do MTB, com posterior quantificação da citocina IFN- $\gamma$  (49). A última versão desse teste foi lançada em 2017, sendo denominada de QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold Plus (QFT<sup>®</sup>-Plus), apresentando uma especificidade consistente de 99% em indivíduos de baixo risco e uma sensibilidade de até 92% em indivíduos com doença ativa, dependendo do cenário e extensão da doença (50).

Esse teste contém apenas peptídeos sintéticos ESAT-6 e CFP-10, agora distribuídos em dois tubos de antígeno (TB1 e TB2). O tubo TB1 possui peptídeos que irão estimular células T CD4, enquanto o tubo TB2 possui adicionalmente peptídeos menores para estimular além das células T CD4, células T CD8 (51). Essas proteínas estão ausentes na vacina BCG e da maioria das micobactérias não tuberculosa, com exceção da *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. mairium* (52).

O QFT<sup>®</sup>-Plus tem sido superior a PT na identificação de indivíduos com IT e tem demonstrado vantagens sobre a técnica utilizada nas unidades de saúde. No entanto, ambas as técnicas não distinguem infecção e doença, mas em combinação com avaliações clínicas, biológicas e radiológicas podem fornecer informações importantes para o diagnóstico da IT, visto que o teste apresenta uma boa sensibilidade, geralmente não reagindo com outras micobactérias (53).

## 1.7. Tratamento da Infecção Tuberculosa (IT)

O tratamento é uma ferramenta importante para quebrar a futura cadeia de transmissão, pois tem por objetivo evitar o adoecimento por TB, em especial nas populações com risco de desenvolver a doença, como PVHA, crianças e idosos. Além disso, visa fornecer tratamento eficaz e seguro, exigindo uma abordagem programática para implementar estratégias de intervenções como: identificação de indivíduos em maior risco, diagnóstico excluindo TB ativa para assim iniciar o tratamento da ILTB (8,9).

A elegibilidade para iniciar o tratamento preventivo da IT depende de descartar a doença tuberculosa clínica e radiologicamente, com investigação de sinais e sintomas clínicos sugestivos de tuberculose ativa e, na presença de qualquer suspeita, investigar a tuberculose ativa para tomada de decisão do tratamento (54). A indicação do tratamento da IT depende do resultado da PT ou do IGRA, da idade, da probabilidade de IT, e do risco de adoecimento (55).

Vários avanços nos esquemas terapêuticos esquemas disponíveis aconteceram nos últimos anos, no mundo. Os regimes de tratamento de curta duração, como 3HP e 4R, são eficazes, seguros e têm taxas de conclusão mais altas do que 6 a 9 meses de monoterapia com isoniazida (6H/9H), e geralmente apresentam menor risco de hepatotoxicidade do que 6H e 9H (56).

No Brasil, atualmente os esquemas terapêuticos recomendados para o tratamento da ILTB: são a base de isoniazida por seis meses ou nove meses (6H ou 9H), rifampicina por quatro meses (4R) e rifapentina associada à isonazida por três meses (3HP), esses dois últimos estão no grupo dos chamados tratamento encurtados. O esquema rifapentina associada à isonazida é hoje o esquema preferencial no Brasil para tratamento da IT (55,56).

Para o tratamento da IT o mais importante é o número de doses e não somente o tempo de tratamento. Por isso esforços devem ser feitos para que o paciente complete o total de doses programadas no tempo estipulado (57).

### **1.8. Vigilância da Infecção Tuberculosa (IT)**

Em 2017 a CGPNCT/DEVIT/SVS/MS lançou o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública, organizado em três pilares, em consonância as metas da Estratégia pelo Fim da Tuberculose, da OMS. No plano brasileiro, o Pilar 1 está voltado para intensificar as ações de prevenção, que alberga as estratégias referentes ao aumento do rastreamento, diagnóstico e tratamento da IT, bem como a implantação nacional da vigilância da IT, entendendo essa atividade como de fundamental importância para o alcance das metas (55).

Os objetivos da vigilância da IT são: conhecer o perfil clínico e sociodemográfico das pessoas tratadas para IT; descrever, monitorar e avaliar os indicadores operacionais e epidemiológicos das pessoas tratadas para a IT nas Unidades Federadas; subsidiar o planejamento e a ampliação das ações de detecção e tratamento da IT; reduzir o número de casos da doença ativa e, conseqüentemente, interromper a cadeia de transmissão (55).

A vigilância da IT se estrutura em cinco pilares principais: 1) identificação das pessoas com maior probabilidade de ter IT ou com maior risco de adoecimento; 2) identificação de pessoas com a IT; 3) indicação correta do tratamento e acompanhamento adequado; (4) notificação das pessoas que irão realizar o tratamento da IT; e 5) monitoramento e avaliação da realização do tratamento da IT (55).

### **1.9. Cascata de Cuidados na Infecção Tuberculosa (IT).**

O modelo cascata de cuidados foi descrita pela primeira vez para os cuidados durante a epidemia de HIV em Washington DC (58), provando ser uma ferramenta eficaz para avaliar a epidemia em relação aos ambientes geográficos e clínicos (59). Nesse modelo é descrito uma série de etapas sequenciais necessárias para alcançar o resultado (supressão virológica no caso de HIV) que são elas:

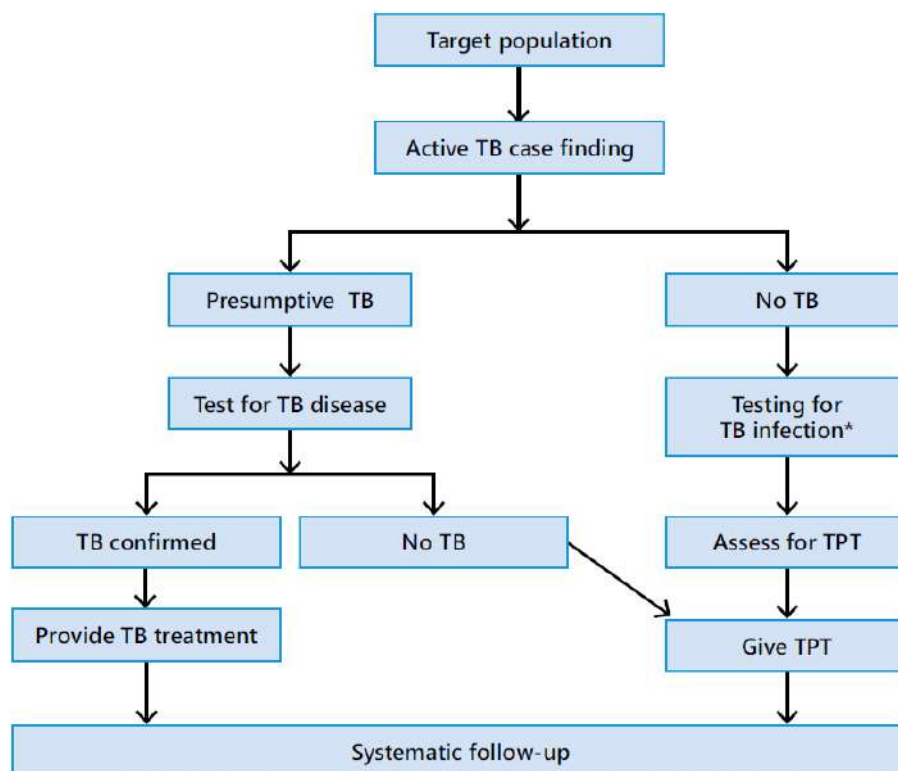
diagnóstico, atendimento/cuidado, permanência no tratamento, prescrição de terapia antirretroviral e supressão viral (60). Portanto, definir cada etapa ajuda os programas a visualizar as lacunas entre a expectativa versus realidade local, além de desenvolver intervenções para fechar essas lacunas. Também permite que os gestores envolvidos nas políticas determinem como e onde os serviços são posicionados com base em como e onde os pacientes progredem nessas etapas. A abordagem pode permitir que os programas comparem resultados entre suas populações e regiões geográficas e, ao fazê-lo, otimizem o uso eficiente de recursos financeiros (61).

Assim, foi sugerido que os programas de controle da TB pudessem aprender a realizar o uso sistemático da cascata de cuidados do HIV, não apenas para identificar os casos ausentes de TB, mas também como uma ferramenta para fornecer informações de cuidados mais abrangentes e centrados no paciente e realinhar os recursos dos programas de forma eficiente (61).

Segundo a OMS, os programas de TB devem direcionar a cascata de atendimento da IT no sentido de priorizar a adoção de política nacional relevante para facilitar a implementação e início do tratamento (Figura 2). Além disso, destinar investimento para fortalecer sistemas de saúde e valorização dos recursos humanos, capacitar servidores e promover um aumento rápido das ferramentas de diagnóstico mais recentes e regimes de TPT mais curtos. Por fim, deve-se fortalecer a supervisão e monitoramento dos casos, estabelecendo mecanismos para revisão contínua e ajustes de programa com o objetivo de cobertura nacional de serviços de TPT entre todas as populações em risco (54).



**Figura 2** – Cascata de cuidados dos casos de TB e tratamento preventivo.



**Fonte:** OMS, 2020 (54)

Em um estudo de metanálise que descreveu 70 coortes distintas e 748.572 pessoas, foi identificado que as maiores perdas na cascata de cuidados de IT foram nas fases iniciais, com a realização dos testes de identificação das pessoas triadas (71,9%) e na conclusão da avaliação médica (43,7%). Nas demais etapas, as perdas foram menores, visto que eram situações mais simples, como receber os resultados do teste, encaminhar para avaliação se o teste for positivo e aceitar iniciar a terapia, se recomendado. Esse foi o primeiro estudo a conceituar a cascata de cuidados da infecção tuberculosa, além de descrever uma estrutura explícita de análise para contabilizar as perdas durante cada etapa individual dessa cascata, desde a identificação inicial do risco de infecção até a conclusão do tratamento (62).

Em um estudo realizado em um centro de referência para TB na Bahia, foi demonstrado que as maiores perdas ocorrem em estágios iniciais da cascata de cuidados da IT e que pacientes mais velhos (anos) correm maior risco de não completar a cascata de cuidados de IT, independente de outras características clínicas e epidemiológicas. Este foi um estudo retrospectivo com análise baseadas

em dados secundários, mesmo assim conseguiu sinalizar uma situação grave no acompanhamento de uma população com alto risco de desenvolver doença ativa de TB, mesmo em um centro de referência para tratamento de TB com alta taxa de cura de casos de TB ativa (63).

Outro estudo, mostrou análise da avaliação de contatos, realizado em três cidades de alta carga no Brasil, onde foi demonstrado que a taxa de investigação para IT de contatos de TB foi baixa e que a maioria das perdas na cascata ocorreu nas duas primeiras etapas (identificação dos contatos, 43% e colocação da prova tuberculínica, 91% dos contatos identificados). Também foi observado que 88% dos casos índices gostariam que sua família fosse avaliada nos mesmos serviços de saúde. Esses achados sugerem as intervenções sejam adaptadas aos valores e culturais locais, que podem variar até mesmo no mesmo país (64).

Portanto, sintetizar dados dentro do modelo de cascata de cuidados se mostrou uma estratégia eficaz para identificar as perdas em cada etapa de cuidado/prestação de serviços e sinalizar os fatores relacionados a cada perda por etapa. Em nosso estudo analisamos dados prospectivos de casos confirmados de TB e seus contatos acompanhados pelo Consórcio “Pesquisa Regional Prospectiva e Observacional em Tuberculose no Brasil (RePORT-Brasil)”, no qual foi possível descrever todas as etapas desde a identificação dos contatos até o término do tratamento, direcionado principalmente pelo modelo cascata de cuidados descrito por Alsdurf et al., (62).

Nossa abordagem foi voltada para análise das perdas em cada etapa e quais fatores estavam associados, analisando dados de adultos e crianças, onde a quantificação acumulada permitiu observar o impacto das perdas em cada etapa do atendimento. Para o modelo, foram consideradas as seguintes etapas da cascata de cuidados da IT: i) Identificação: rastreamento inicial de todos os indivíduos identificados como contatos próximos pelo caso índice TB, (população de referência); ii) Rastreio inicial para IT quando comparecer as unidades de saúde; iii) Convite para participar do estudo com aplicação de TCLE, avaliação clínica, realização de exames como: IGRA e radiografia de tórax; iv) Atendimento médico com recomendação para receber TPT aos contatos IGRA positivo, menores de cinco

anos e PVHA; v) TPT aceita e iniciada; vi) TPT concluída (definido como: > seis meses de isoniazida). E, foram consideradas perdas na cascata ILTB os participantes que forneceram consentimento informado, foram examinados e realizaram o 1º IGRA, mas que: i) Não comparecem para visita final e não realizaram o segundo IGRA (quando aplicável), ou ii) Não aceitaram iniciar a TPT quando recomendada, ou iii) Não concluíram a TPT.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Geral**

- Descrever os determinantes epidemiológicos, clínicos e laboratoriais envolvidos na Perda da Cascata de Cuidado da Infecção Tuberculosa (IT) no Brasil.

### **2.2. Específicos**

- Avaliar os determinantes epidemiológicos, clínicos e laboratoriais envolvidos na Perda da Cascata de Cuidado de Adultos com Infecção Tuberculosa (IT) no Brasil;
- Avaliar os determinantes epidemiológicos, clínicos e laboratoriais envolvidos na Perda da Cascata de Cuidado de Crianças e Adolescentes com Infecção Tuberculosa (IT) no Brasil.

## 3. RESULTADOS

## 3.1. Artigo 1

Original research

BMJ Global Health

# Determinants of losses in the latent tuberculosis infection cascade of care in Brazil

Alexandra Brito Souza,<sup>1,2</sup> María B Arriaga,<sup>3,4,5</sup> Gustavo Amorim,<sup>6</sup> Mariana Araújo-Pereira,<sup>3,4,5</sup> Betânia M F Nogueira,<sup>3,4,5,7</sup> Artur T L Queiroz,<sup>4,8</sup> Marina C Figueiredo,<sup>9</sup> Michael S Rocha,<sup>4,7</sup> Aline Benjamin,<sup>10</sup> Adriana S R Moreira,<sup>11</sup> Jamile G Oliveira,<sup>12</sup> Valeria Rolla,<sup>10</sup> Betina Durovni,<sup>12</sup> José R Lapa e Silva,<sup>11</sup> Afrânio L Kritski,<sup>11</sup> Solange Cavalcante,<sup>10,12</sup> Timothy Sterling,<sup>9</sup> Bruno B Andrade,<sup>3,4,5,9</sup> Marcelo Cordeiro-Santos,<sup>1,2,13</sup> On behalf of RePORT Brazil consortium

**To cite:** Souza AB, Arriaga MB, Amorim G, *et al.* Determinants of losses in the latent tuberculosis infection cascade of care in Brazil. *BMJ Global Health* 2021;**6**:e005969. doi:10.1136/bmjgh-2021-005969

**Handling editor** Alberto L Garcia-Basteiro

► Additional supplemental material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005969>).

ABS and MBA contributed equally.

Received 9 April 2021  
Accepted 21 August 2021



© Author(s) (or their employer(s)) 2021. Re-use permitted under CC BY. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

**Correspondence to**  
Dr Marcelo Cordeiro-Santos;  
[marcelocordeiro.br@gmail.com](mailto:marcelocordeiro.br@gmail.com)

## ABSTRACT

**Introduction** Factors associated with losses in the latent tuberculosis infection (LTBI) cascade of care in contacts of patients with tuberculosis (TB) were investigated in a multicentre prospective cohort from highly endemic regions in Brazil.

**Methods** Close contacts of 1187 patients with culture-confirmed pulmonary TB were prospectively studied between 2015 and 2019, with follow-up of 6–24 months. Data on TB screening by clinical investigation, radiographic examination and interferon-gamma release assay (IGRA) were collected. Multivariable regressions were used to identify determinants of losses in the LTBI cascade.

**Results** Among 4145 TB contacts initially identified, 1901 were examined (54% loss). Among those examined, 933 were people living with HIV, ≤5 years old and/or had positive IGRA results, and therefore had a recommendation to start TB preventive treatment (TPT). Of those, 454 (23%) initiated treatment, and 247 (54% of those initiating; 26% of those in whom treatment was recommended) completed TPT. Multivariable regression analysis revealed that living with HIV, illiteracy and black/*pardo* (brown) race were independently associated with losses in the cascade.

**Conclusion** There were losses at all LTBI cascade stages, but particularly at the initial screening and examination steps. Close contacts of low socioeconomic status and living with HIV were at heightened risk of not completing the LTBI cascade of care in Brazil.

## INTRODUCTION

The United Nations (UN) and the WHO have set ambitious targets for reducing the global burden of tuberculosis (TB) by 2030, and recognise the essential role of treatment of latent TB infection (LTBI) as a strategy for TB control and elimination.<sup>1,2</sup> Management of LTBI involves multiple stages in the care process, from the identification of at-risk

### WHAT IS ALREADY KNOWN?

- ⇒ The treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) is a cornerstone for tuberculosis (TB) control and elimination.
- ⇒ Recent studies indicate that important losses occur at all stages of the LTBI cascade of care. However, the reasons for these losses are not well known.

### WHAT ARE THE NEW FINDINGS?

- ⇒ In a large prospective cohort of contacts of persons with TB in Brazil, we identified losses in all LTBI cascade of care stages, mostly at the initial screening and examination steps.
- ⇒ Low socioeconomic status and HIV infection were significant determinants of losses in the LTBI cascade of care, independent of other confounding factors.

### WHAT DO THE NEW FINDINGS IMPLY?

- ⇒ The greatest losses in the LTBI cascade occurred in people at the highest risk of developing active TB.
- ⇒ Interventions to improve retention of these groups in the LTBI cascade are urgently needed.

populations for testing until completion of TB preventive therapy (TPT).<sup>1,2</sup>

Brazil is one of the 30 high TB-burden nations. Despite strategies implemented by the National TB Control Program, TB rates have changed little in recent years.<sup>3</sup> Among the most recent recommendations of the Brazilian Ministry of Health was TPT for all TB contacts with a positive interferon-gamma release assay (IGRA) or tuberculin skin testing (TST), as well as all close contacts who are children ≤5 years old or people living with HIV (PLWH), regardless of the test result.<sup>4</sup>

Recent studies conducted in high-income and low-income and middle-income countries



indicate that important losses occur at all stages of the LTBI cascade of care.<sup>5</sup> A study conducted in 12 health facilities in three Brazilian cities with high TB incidence rates found that most losses in the cascade occurred in the first two steps, which were contact identification and TST.<sup>6</sup> Another study found that few people who had a positive TST were started on TPT, and the completion rate was also low.<sup>7</sup> In a study carried out in a paediatric hospital from Rio de Janeiro, Brazil, there was an association between low human development index and loss to follow-up during TPT in children and adolescents.<sup>8</sup>

Modelling studies suggest that diagnosing and treating LTBI in persons at high risk of developing active disease will accelerate TB elimination.<sup>9,10</sup> However, there can be many challenges in implementing this policy programmatically. Thus, evaluating the cascade of care of LTBI and the factors associated with failures at each step can provide important insights for TB control.

To date, most of the studies evaluating the LTBI care cascade have been retrospective or cross sectional. Therefore, the established literature does not currently provide robust identification of reliable factors that directly lead to losses in the LTBI care cascade. The current study was performed to fill this important gap in knowledge, and to help design decision-making strategies to improve TB control. We evaluated the LTBI care cascade in a prospective Brazilian cohort of contacts of patients with culture-confirmed pulmonary TB (PTB), and identified factors associated with losses at each phase of the cascade.

## METHODS

### Study design

In this study, we included data from close TB contacts identified in the Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis (RePORT)-Brazil cohort<sup>11</sup> between 27 August 2015, and 18 July 2019, with follow-up of up to 24 months, for initiation of TPT, and completion of TPT after initiation.

The RePORT-Brazil consortium is an ongoing, multi-centre, cohort study, which follows culture-confirmed PTB cases and their close contacts. Enrolment sites are in three Brazilian states, recruiting participants from five health units: Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Clínica da Família Rinaldo Delamare and Secretaria de Saúde de Duque de Caxias (all from Rio de Janeiro state), Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose (Salvador, Bahia), and Fundação Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (Manaus, Amazonas). The representativeness and operational indicators of the RePORT-Brazil cohort compared with all patients with TB in Brazil have been described previously.<sup>11</sup> Site details are presented in the online supplemental material 1.

For the present study, contacts were eligible to participate if exposed to an index case of culture-confirmed PTB who enrolled into RePORT-Brazil and had no evidence of active TB. Exposure to the index TB case was

defined as at least 4 hours in 1 week in the 6 months prior to TB diagnosis.

### Procedures

After enrolment of the index case, close contacts were invited to be interviewed and examined at the RePORT-Brazil healthcare units by phone call, text message or in person. Eligible contacts who attended the study sites were approached by study personnel to enrol into the RePORT-Brazil cohort and to be investigated for LTBI. Contacts were evaluated in-person at baseline and 6 months after enrolment; subsequent evaluations every 6 months were by telephone. At baseline, we performed a clinical evaluation, chest X-ray, and collected blood for IGRA and HIV testing. Clinical and demographic data were collected via standardised case report forms. All procedures were performed according to the Brazilian National TB Guideline.<sup>4</sup> Per the RePORT-Brazil protocol, all contacts returned after 6 months/complete TPT for a new clinical evaluation. Contacts with a negative or indeterminate baseline IGRA test underwent repeat testing at month 6. IGRA collection, processing and interpretation were performed according to the manufacturer's recommendations for QuantiFERON assay (Qiagen).

We considered eligible for TPT all TB contacts with a positive IGRA, as well as all close contacts who were children  $\leq 5$  years old or PLWH, regardless of the test result.<sup>2,4</sup> Isoniazid (6–9 months) were used for TPT,<sup>2,4</sup> according to the routine practice of the health units and medical provider decision.

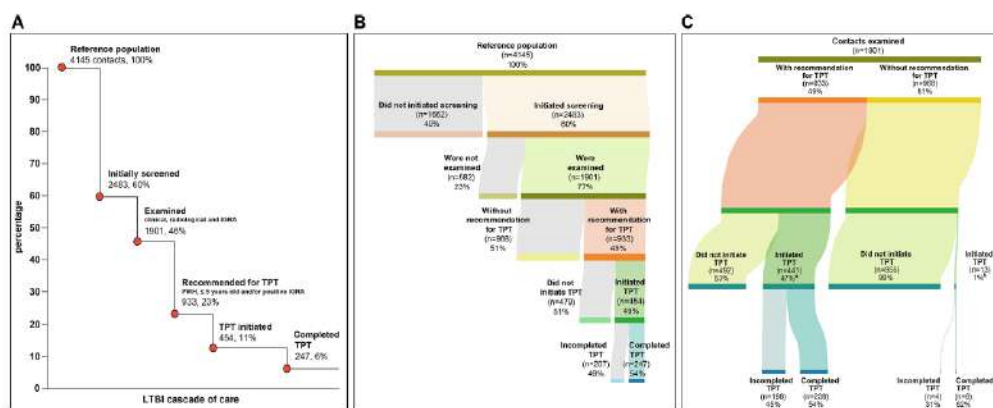
All contacts identified by patients with TB and with whom the study team was able to communicate were encouraged to be evaluated clinically and to initiate and complete TPT (if recommended and initiated), regardless of their follow-up in the study.

### LTBI cascade: definitions of each stage of care

We used the cascade of care model published previously<sup>5,7,12</sup>; this model was first used for people with HIV.<sup>13</sup> The accumulated quantification allowed us to observe the impact of the losses at each stage of care. For this model, the following stages of the LTBI cascade of care were considered: (1) identified by patients with TB as close contacts (reference population); (2) initially screened for LTBI presented to clinic; (3) agreed to participate, signed consent, completed the medical examination, had IGRA performed and radiographic evaluations; (4) recommended to receive TPT; (5) accepted and initiated TPT; (6) completed TPT (defined as  $>6$  months of isoniazid).

### Definition of losses in the LTBI cascade

For this study, we considered losses in the LTBI cascade among the participants who provided informed consent, were examined and performed the first IGRA, and in addition: (1) contacts who did not perform the second IGRA (when applicable) or (2) did not initiate recommended TPT or (3) did not complete TPT.



**Figure 1** Cascade of care of latent tuberculosis infection (LTBI) in contacts from tuberculosis (TB) cases. (A) Losses and drop-outs at each stage of the LTBI cascade of care. Percentages were calculated among the number of contacts initially identified ( $n=4145$ ). (B) Reference population and distribution among losses in the LTBI cascade of care and those who completed the LTBI cascade. (C) This figure shows the number of contacts who started treatment and those who completed treatment according to the category of TB preventive therapy (TPT) recommendation. (A) Four contacts were still undergoing TPT at the time of analysis (not considered losses). (B) One contact was still undergoing TPT at the time of analysis (not considered loss). IGRA, interferon-gamma release assay; PWH, people with HIV.

### Data analysis

Categorical variables were presented as frequencies and compared using Fisher's exact test ( $2 \times 2$ ) or Pearson's  $\chi^2$  test. Continuous variables were described using median and IQRs and compared using the Mann-Whitney U test (2 groups) or the Kruskal Wallis test ( $>2$  groups).

A multivariable generalised estimating equation<sup>14</sup> with a logit-link and an independent working correlation matrix was used to identify factors associated with losses in the LTBI cascade of care. Close contacts from the same TB index case and study site were treated as a cluster because participants from the same site could be correlated, as well as close contacts of the same TB index case. Variables included (age, alcohol consumption, comorbidities, illicit drug use, education, HIV infection, income, sex, smoking, secondary smoking, race and time between the baseline visit of the TB case and baseline visit of the contact) in all multivariable regressions were selected a priori, based on clinical factors and the literature.<sup>5 15</sup>

Because a proportion of the data were missing (maximum of 3.3% for income), multiple imputation by chained equations<sup>16</sup> was used to generate 20 imputed datasets and final estimates were obtained via Rubin's rule.<sup>17</sup> The imputation procedure was based on logistic models for categorical variables (race, income and education level), adjusting for baseline variables and outcome. Hierarchical cluster analysis (Ward's method) was employed to depict the overall profile of the study subgroups stratified according to the final IGRA status.

Data analysis was performed using SPSS V.25.0 (IBM) GraphPad Prism V.8.0 (GraphPad Software, La Jolla, California), JMP Pro V.14.0 (SAS), and R V.3.5.0 (R Foundation). All analyses were prespecified and two tailed. Differences with  $p$  value  $< 0.05$  were considered statistically significant.

### Patient and public involvement

Neither patients nor the public were involved in the design, conduct or reporting of the research.

## RESULTS

### Characteristics of the study participants

There were 4145 close contacts referred from 1187 PTB cases (average of 3.5 contacts per TB case), but only 2483 contacts of 641 culture confirmed PTB cases could be reached for invitation to present at the healthcare units and showed up for LTBI screening (figure 1A). Of the 2483 contacts who presented to clinic and were invited to participate in the study, 1901 (77%) agreed to participate in the study, provided informed consent and were investigated for LTBI (figure 1A).

The characteristics of TB contacts are presented in table 1. Median age was 32 years (IQR 16.2–46.8), 1130 (59%) were female, 1507 (79%) were black/*pardo* (brown), 192 (10%) were illiterate and 46 (2%) were PLWH. A positive IGRA result was detected in 43% of the study participants, including results from both baseline and month 6. Participants with a positive IGRA were more likely to report smoking (30% vs 24%;  $p=0.002$ ), and secondary smoking (35% vs 30%;  $p=0.04$ ) than persons with a negative IGRA result.

### Losses of LTBI cascade of care

The losses in the LTBI cascade are presented in figure 1. We observed losses at all steps of the cascade. Most losses occurred early in the cascade, where 40% of the identified contacts were not evaluated for screening, and another 14% were not examined (figure 1A). Of the 933 contacts who met criteria for receiving TPT, 441 (47%) initiated TPT (figure 1B). Of the 441 who initiated treatment, 239 (54% of those initiating; 26% of those eligible;

**Table 1** Characteristics of the tuberculosis (TB) contacts by interferon-gamma release assay (IGRA) result

| Characteristics                          | Negative<br>(n=1059, 57%) | Positive<br>(n=813, 43%) | P value |
|--|---------------------------|--------------------------|---------|
| Female—no. (%)                           | 606 (57)                  | 509 (63)                 | 0.002   |
| Age—median (IQR)                         | 30 (15–44)                | 36 (18–50)               | 0.004   |
| Race/ethnicity—no. (%)*                  |                           |                          | 0.003   |
| Black/Pardo                              | 813 (77)                  | 671 (83)                 |         |
| Others                                   | 245 (23)                  | 142 (17)                 |         |
| Income—no. (%)†                          |                           |                          | 0.954   |
| More than a minimum wage                 | 409 (40)                  | 276 (35)                 |         |
| Equal or less than a minimum wage        | 388 (38)                  | 357 (45)                 |         |
| Without income                           | 225 (22)                  | 155 (20)                 |         |
| BCG scar—no. (%)                         | 950 (90)                  | 721 (89)                 | 0.498   |
| HIV infection—no. (%)                    | 32 (3)                    | 14 (2)                   | 0.097   |
| Antiretroviral therapy—no. (%)           | 26 (8)                    | 10 (7)                   | 0.465   |
| Education—no. (%)‡                       |                           |                          | 0.137   |
| Literate                                 | 943 (89)                  | 743 (91)                 |         |
| Illiterate                               | 114 (11)                  | 70 (9)                   |         |
| Smoking—no. (%)§                         | 253 (24)                  | 246 (30)                 | 0.002   |
| Secondary smoking—no. (%)¶               | 319 (30)                  | 281 (35)                 | 0.04    |
| Alcohol consumption—no. (%)**            | 565 (53)                  | 442 (54)                 | 0.674   |
| Alcohol consumption (years)—median (IQR) | 10 (3–18)                 | 14 (5–25)                | 0.002   |
| CAGE score of 2 and above—no. (%)††      | 110 (30)                  | 67 (24)                  | 0.075   |
| Illicit drug use—no. (%)                 | 102 (10)                  | 84 (10)                  | 0.640   |
| Comorbidities—no. (%)‡‡                  | 242 (23)                  | 199 (245)                | 0.411   |
| Diabetes                                 | 58 (6)                    | 34 (4)                   | 0.235   |
| Hypertension                             | 120 (11)                  | 111 (14)                 | 0.137   |

Data represent no. (%), or median with IQR.

29 (1.5%) individuals had an indeterminate result in the first or second IGRA.

\*Race ethnicity was self-reported. Others ethnicities: white, Asian and Indian.

†Income: monthly money received in the household, categorised in wage on this study. One Brazilian minimum wage was US\$266/month (The World Bank), the average value in the period (2015–2019).

‡Education: categorised in: literate: defined as patients who reported ability to read and write. Illiterate: defined as patients who reported unable to read or write.

§Smoking: defined as patients who reported currently smoking or before being diagnosed with tuberculosis.

¶Secondary smoking: patients who reported being exposed to cigarette smoke from other smokers (passive smoker).

\*\*Alcohol consumption: defined as patients who reported consuming currently alcohol or before being diagnosed with tuberculosis.

††Alcohol abuse was defined as a CAGE score  $\geq 2$  points as described in Methods. Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test and categorical variables were using the Fisher's exact test (2x2) or Pearson's  $\chi^2$  test. Missing information was identified in three variables: race (1 (0.05%)), income (62 (3.3%)) and education (2 (0.1%)). These three variables were imputed based on baseline variables and outcome.

‡‡Comorbidities: at least one comorbidity (diabetes, hypertension, cancer, chronic obstructive pulmonary/emphysema, kidney disease, heart disease, liver disease and depression).

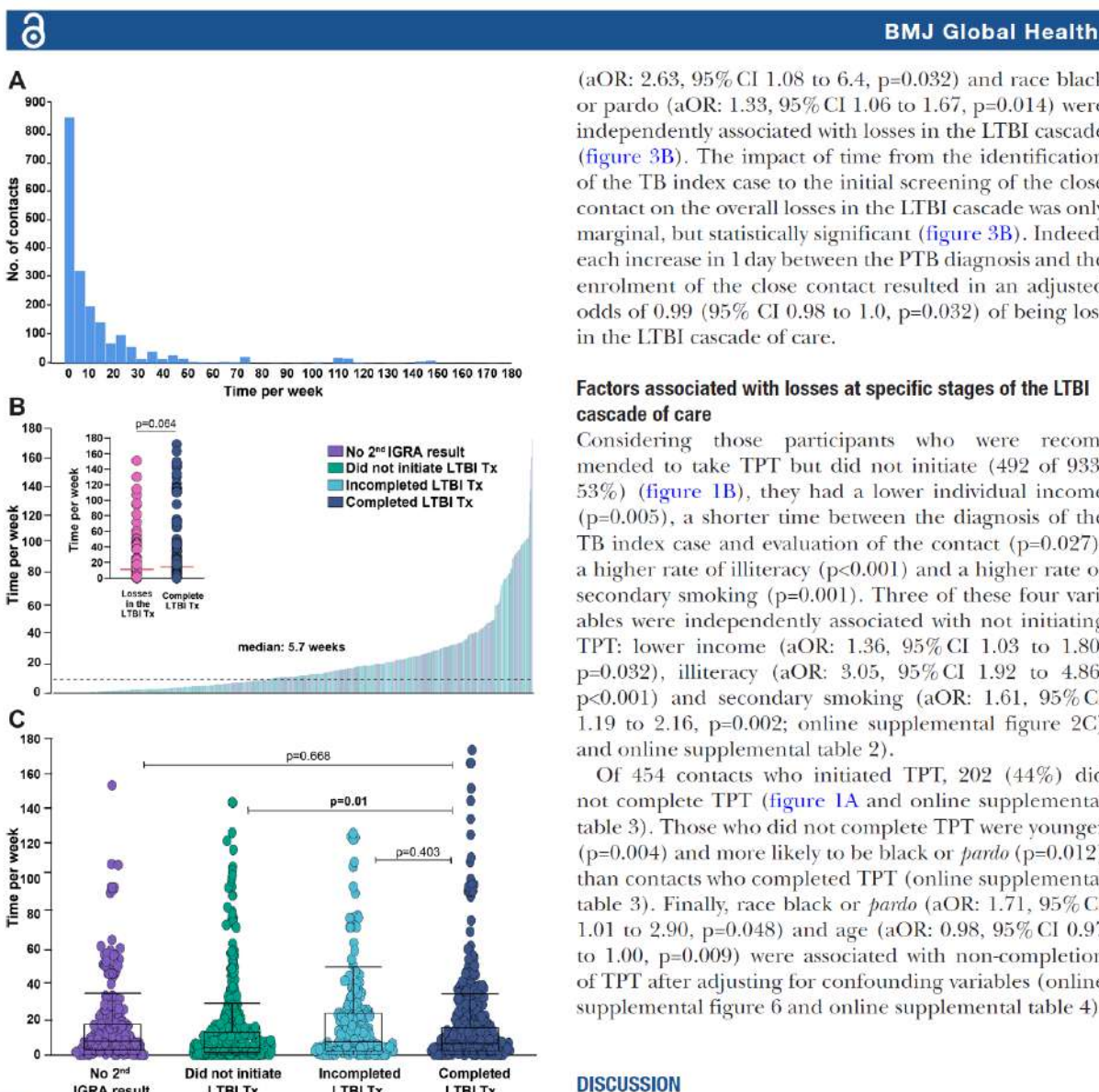
6% of all contacts) completed it (figure 1A–C). Of those who completed the recommended treatment, all received isoniazid: 24 contacts for 6 months and 215 contacts for 9 months.

Analyses of the time from detection of the PTB index cases to screening of contacts are presented in figure 2. Contacts were evaluated on average approximately 1 month after the diagnosis of the TB index case (median=36 days) (figure 2A–B). Of note, contacts with different outcomes in the LTBI cascade could not be distinguished based on time from identification of the TB index case and the first screening for LTBI (figure 2B–C).

#### Factors associated with overall losses of LTBI cascade of care

Figure 3 presents associations between clinical and demographic factors and overall losses in the LTBI cascade of care (ie, all losses in the LTBI cascade combined). There were no significant differences in sex distribution or in the ages of patients who were lost in the LTBI cascade or completed treatment. However, in univariate analyses, illiteracy (unadjusted OR (unOR): 3.42, 95% CI 2.35 to 4.97,  $p < 0.001$ ), HIV infection (unOR: 2.82, 95% CI 1.19 to 6.67,  $p = 0.018$ ) and wage <the minimum established for Brazil (unOR: 1.29, 95% CI 1.07 to 1.56,  $p = 0.009$ ) and black or pardo (unOR: 1.29, 95% CI 1.03 to 1.62,  $p = 0.024$ )





**Figure 2** Time from detection of tuberculosis (TB) index cases to screening of their contacts. (A) Histograms representing the frequency of TB contacts between time (per week) from visit 1 of the TB index case and visit 1 of the contact. (B) Histograms representing time (per week) between visit 1 of the TB index case and visit 1 of the contact by type of losses in the latent tuberculosis infection (LTBI) cascade for care. (C) Scatter plots show each contact and case and the time difference between visit 1 of the TB index case and visit 1 of the contact by type of losses in the LTBI cascade for care. Did not perform second interferon-gamma release assay (IGRA; n=236), did not initiate recommended TB preventive therapy (TPT; n=493), did not complete TPT (n=202) and complete TPT (n=247).

were associated with losses in the LTBI cascade of care (online supplemental table 1, figure 3B). Multivariable analyses also revealed that illiteracy (adjusted OR (aOR): 3.67, 95% CI (CI) 2.40 to 5.62,  $p > 0.001$ ), HIV infection

(aOR: 2.63, 95% CI 1.08 to 6.4,  $p = 0.032$ ) and race black or pardo (aOR: 1.33, 95% CI 1.06 to 1.67,  $p = 0.014$ ) were independently associated with losses in the LTBI cascade (figure 3B). The impact of time from the identification of the TB index case to the initial screening of the close contact on the overall losses in the LTBI cascade was only marginal, but statistically significant (figure 3B). Indeed, each increase in 1 day between the PTB diagnosis and the enrolment of the close contact resulted in an adjusted odds of 0.99 (95% CI 0.98 to 1.0,  $p = 0.032$ ) of being lost in the LTBI cascade of care.

#### Factors associated with losses at specific stages of the LTBI cascade of care

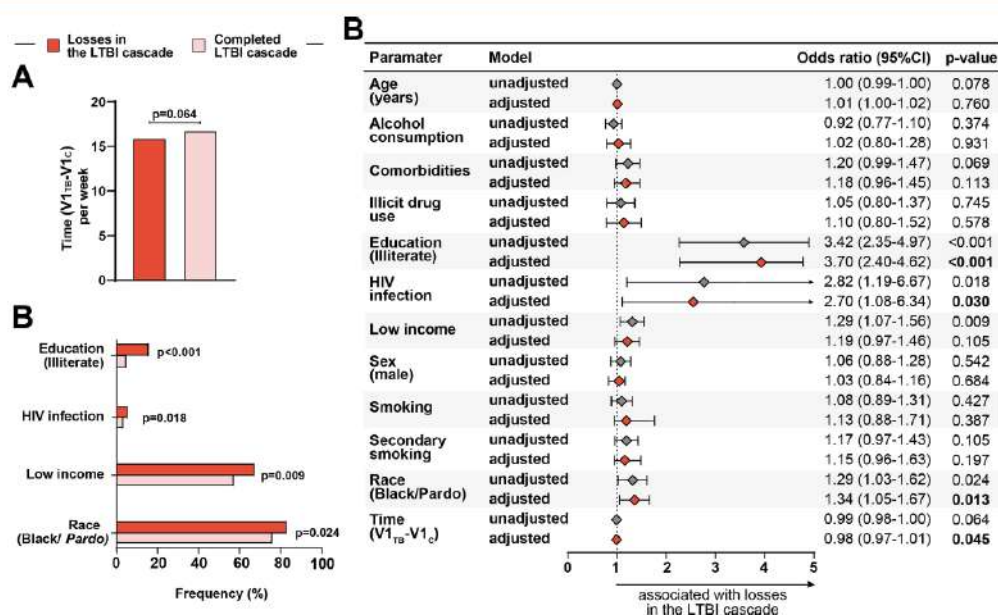
Considering those participants who were recommended to take TPT but did not initiate (492 of 933; 53%) (figure 1B), they had a lower individual income ( $p = 0.005$ ), a shorter time between the diagnosis of the TB index case and evaluation of the contact ( $p = 0.027$ ), a higher rate of illiteracy ( $p < 0.001$ ) and a higher rate of secondary smoking ( $p = 0.001$ ). Three of these four variables were independently associated with not initiating TPT: lower income (aOR: 1.36, 95% CI 1.03 to 1.80,  $p = 0.032$ ), illiteracy (aOR: 3.05, 95% CI 1.92 to 4.86,  $p < 0.001$ ) and secondary smoking (aOR: 1.61, 95% CI 1.19 to 2.16,  $p = 0.002$ ; online supplemental figure 2C) and online supplemental table 2).

Of 454 contacts who initiated TPT, 202 (44%) did not complete TPT (figure 1A and online supplemental table 3). Those who did not complete TPT were younger ( $p = 0.004$ ) and more likely to be black or pardo ( $p = 0.012$ ) than contacts who completed TPT (online supplemental table 3). Finally, race black or pardo (aOR: 1.71, 95% CI 1.01 to 2.90,  $p = 0.048$ ) and age (aOR: 0.98, 95% CI 0.97 to 1.00,  $p = 0.009$ ) were associated with non-completion of TPT after adjusting for confounding variables (online supplemental figure 6 and online supplemental table 4).

#### DISCUSSION

In this prospective, multicentre, cohort study, we analysed the cascade of care of LTBI in Brazil and found that HIV infection, illiteracy, low income and race black or pardo were independently associated with cumulative losses at cascade. All of these factors are related to low socioeconomic status (SES). SES is one of the main determinants of health, with people from a lower SES having a lower life expectancy. Several serious conditions are associated with low SES, such as hypertension, diabetes and depression.<sup>18</sup> In addition, low SES is associated with a higher burden of prevalent HIV infection and poorer HIV treatment outcomes.<sup>19,20</sup> Our findings highlight the relevance of social factors in TB care, previously noted in different studies.<sup>21</sup> These results reinforce the need to consider social determinants when developing healthcare public policies.

We found losses in all steps of the cascade, but the most substantial loss occurred before the visit to the



**Figure 3** Association between epidemiological and clinical characteristics and losses in the latent tuberculosis infection (LTBI) cascade of care. (A) Time (per week) distribution among losses in the LTBI cascade of care and those who completed the LTBI cascade. Data were compared using the Mann-Whitney U test. (B) Frequency of race/ethnicity (black and *pardo*), income (see definition below), secondary smoking, comorbidities (see definition below) and education (illiterate) between TB contacts stratified based on losses in the LTBI cascade. Data were compared using Fisher's exact test. (C) Generalised estimating equations analysis to evaluate association between epidemiological and clinical characteristics and losses in the LTBI cascade of care. The study population was stratified according to complete TB preventive therapy (TPT) in the LTBI cascade (complete LTBI cascade of care vs losses in the LTBI cascade of care, see online supplemental table 1 for detailed univariate comparisons). A multivariable analysis (see the Methods section for details) was employed with each variable individually (unadjusted) and variables (panels A and C) were included in a multivariable model (adjusted). In all the comparisons, significant p values are shown in bold-type font. Comorbidities: at least one comorbidity (diabetes, hypertension, cancer, chronic obstructive pulmonary/emphysema, kidney disease, heart disease, liver disease and depression). Low income: without income/equal or less than a minimum wage (reference: more than a minimum wage) ace (Black/*Pardo*) reference: white, Asian, Indian. Ethnicity was self-reported. Time ( $V1_{TB}-V1_C$ ), time (in weeks) difference between the visit 1 of the tuberculosis case and the visit 1 of the contact.

clinic, when individuals identified by the TB index cases as contacts did not come for evaluation. This is consistent with findings from previous studies, where with greater losses included completion of testing in between of people intended for screening.<sup>5</sup> Two main reasons for this finding have been identified previously: (1) not having interest in being tested and (2) self-perceived low risk of TB infection.<sup>5</sup> In a study conducted in Myanmar, of 1908 MDR-TB contacts, some participants refused the contact investigation because they strongly believed that they did not have TB disease given that they did not have any signs or symptoms.<sup>22</sup>

Interestingly, the factors associated with loss in the LTBI care cascade are also factors associated with increased TB risk (factors that impair the host's defence against TB infection and disease, such as HIV infection and low SES).<sup>21</sup>

LTBI was significantly more common in black/*pardo* individuals. There is still not enough evidence on the relationship between ethnicity and race associated with complete treatment for ILTB. However, Viana *et al*<sup>23</sup> have

showed racial inequalities in incomplete anti-TB treatment, with the black race presenting with the highest frequency of non-compliance (10.5%). This could be explained by the more precarious living conditions, with lower incomes and with limitations in healthcare, more commonly observed in the black and *pardo* population.<sup>24</sup> These findings of race differences in LTBI merit additional investigation; they could reflect social dynamics in Brazil.

A recently published meta-analysis<sup>25</sup> and literature review analysing evidence on interventions to reduce loss in LTBI cascade found that completion of the initial assessment (eg, return for medical visits) is significantly improved by financial and non-financial incentives. To a lesser extent, home visits, reminders and healthcare worker education were also shown to be helpful. Incentives and education of individuals who are indicated for LTBI improved treatment acceptance rates.

Another point worth noting in our study was that less than half of TB contacts who had an indication for TPT attended the medical visit and started it. This was lower



than what was found in a meta-analysis (72.2%, 95% CI: 48% to 96%) of 6 cohorts from countries at the low-income or middle-income level.<sup>5</sup> However, our study included patients who came to the medical visit and refused treatment, as well as patients who never came to get the test results and were not seen by the physician to have the issue approached.

In our study, 54% of TB contacts who initiated TPT completed it. We found that lower income was associated with non-complete TPT. A similar proportion (56%) was observed in a cohort of 336 TB contacts in a primary healthcare service in São Paulo state, Brazil and in studies in low or middle-income countries (about 50%).<sup>5-7</sup> Barriers to treatment completion demonstrated before are diverse and vary according to location. Common barriers include side-effects to drugs, long treatment duration, issues related to the health system and individual concerns, such as substance use.<sup>5</sup> Financial barriers and low level of knowledge about the cost-benefit of treatment have also been associated with poor treatment adherence in LTBI patients.<sup>26</sup>

Our study had several limitations. Because the contacts were enrolled in a study conducted in referral centres, and under research conditions, the results may not be generalisable to all close contacts of TB index cases. Second, the contacts were of culture-confirmed TB cases who also enrolled into the RePORT-Brazil observational cohort. This raises the question of representativeness of the study cohort, and generalisability of the findings. Although the RePORT-Brazil cohort of TB cases is representative of all patients with TB in Brazil,<sup>11</sup> it is unclear if the close contacts are representative of all close contacts in Brazil. Third, the low percentage of contacts with HIV and illiteracy in the study population could have led to possibly less precise estimates. Fourth, participants lost to follow-up could have completed TPT elsewhere.

With our limitations noted as above, the results presented here illuminate substantial losses to follow-up among a population at high risk of developing active TB disease. Mitigating losses in the LTBI care cascade and the factors associated is an important step for the control and eradication of TB.

#### Author affiliations

<sup>1</sup>Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, AM, Brazil

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, AM, Brazil

<sup>3</sup>Laboratório de Inflamação e Biomarcadores, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, BA, Brazil

<sup>4</sup>Multinational Organization Network Sponsoring Translational and Epidemiological Research (MONSTER) Initiative, Salvador, BA, Brazil

<sup>5</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brazil

<sup>6</sup>Department of Biostatistics, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA

<sup>7</sup>Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose, Fundação José Silveira, Salvador, BA, Brazil

<sup>8</sup>Center of Data and Knowledge Integration for Health (CIDACS), Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, BA, Brazil

<sup>9</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA

<sup>10</sup>Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>11</sup>Programa Acadêmico de Tuberculose, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>12</sup>Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>13</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Nilton Lins, Manaus, AM, Brazil

**Acknowledgements** The authors thank the study participants. We also thank the teams of clinical and laboratory platforms of RePORT Brazil. A special thanks to Elze Leite (FIOCRUZ, Salvador, Brazil), Eduardo Gama (FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil), Elcimar Junior (FMT-HVD, Manaus, Brazil) and Hilary Vansell (VUMC, Nashville, USA), for administrative and logistical support.

**Contributors** ABS, MBA and MCS established the initial conception and wrote this manuscript. ABS, AB, ASRM, MSR, JGO, and MCF collected, analysed and reviewed the data. ABS, MBA, GA, BBA, MC-S, MA-P, BMFN and ATLO analysed data and designed the illustrations and tables. MC-S, BBA, TS, MCF, BD, SC, ALK, VR and JRLeS supervised the project development, interpreted the data, and reviewed this manuscript. All authors read, discussed the general outline of the article together and approved the final manuscript.

**Funding** The study was supported by the Intramural Research Program of the Fundação Oswaldo Cruz (BBA), Intramural Research Program of the Fundação José Silveira (BBA, MSR, B.M.F.N.), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) - Secretaria de Ciência e Tecnologia (SCTE) - Ministério da Saúde (MS), Brazil (25029.000507/2013-07 to V.C.R.) and the National Institutes of Allergy and Infectious Diseases (U01-AI069923 to T.R.S, ABS, MBA, GA, BMFN, ATLO, MCF, MSR, AB, ASRM, JGO, VCR, BD, JRLS, ALK, SC, TRS, BBA, and MCS and U01-AI115940 to B.B.A.). M.B.A. received a fellowship from the Fundação de Amparo à Pesquisa da Bahia (FAPESB). MAP received a fellowship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Finance code: 001). B.B.A. and A.K. are senior investigators whereas A.B.S. is a PhD fellow from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brazil.

**Competing interests** The funders of the study had no role in study design, data analysis, data interpretation, or writing of the report. All authors had access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

**Patient consent for publication** Not required.

**Ethics approval** The protocol, informed consent, and study documents were approved by the institutional review boards at all study sites. Participation was voluntary and written informed consent was obtained from all participants or their legally responsible guardians, and all clinical investigations were conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Data availability statement** Data are available upon reasonable request. Data Availability Statement: Due to ethical restrictions regarding participant's privacy, data are available upon request. Data are available upon request for researchers who meet the criteria for access to confidential data. Additional requests for the data may be sent to the corresponding author Marcelo Cordeiro-Santos (marcelocordeiro.br@gmail.com).

**Supplemental material** This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

**Open access** This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution 4.0 Unported (CC BY 4.0) license, which permits others to copy, redistribute, remix, transform and build upon this work for any purpose, provided the original work is properly cited, a link to the licence is given, and indication of whether changes were made. See: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

#### ORCID iD

Valeria Rolla <http://orcid.org/0000-0002-0841-1408>



## REFERENCES

- World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management, 2020. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2020; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
- Organization WH. *WHO global Lists of high burden countries for tuberculosis (TB), TB/HIV and multidrug/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), 2021–2025*. 1 ed, 2021.
- Brasil MdaSdo. *Secretaria de vigilância em saúde. manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. 288, 2019. [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil\\_2\\_ed.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf)
- Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, et al. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1269–78.
- Salame FM, Ferreira MD, Belo MT, et al. Knowledge about tuberculosis transmission and prevention and perceptions of health service utilization among index cases and contacts in Brazil: understanding losses in the latent tuberculosis cascade of care. *PLoS One* 2017;12:e0184061.
- Wysocki AD, Villa TCS, Arakawa T, et al. Latent tuberculosis infection diagnostic and treatment cascade among contacts in primary health care in a city of Sao Paulo state, Brazil: cross-sectional study. *PLoS One* 2016;11:e0155348.
- Mendonça AMC, Kritski AL, Land MGP, et al. Abandonment of treatment for latent tuberculosis infection and socioeconomic factors in children and adolescents: Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One* 2016;11:e0154843.
- Hill AN, Becerra JE, Castro KG. Modelling tuberculosis trends in the USA. *Epidemiol Infect* 2012;140:1862–72.
- Houben RMGJ, Menzies NA, Sumner T, et al. Feasibility of achieving the 2025 WHO global tuberculosis targets in South Africa, China, and India: a combined analysis of 11 mathematical models. *Lancet Glob Health* 2016;4:e806–15.
- Arriaga MB, Amorim G, Queiroz ATL, et al. Novel stepwise approach to assess representativeness of a large multicenter observational cohort of tuberculosis patients: the example of report Brazil. *Int J Infect Dis* 2021;103:110–8.
- Prater C, Holzman S, Shah M. Programmatic effectiveness of latent tuberculosis care cascade in a community health center. *J Immigr Minor Health* 2021;23:666–73.
- Nosyk B, Montaner JSG, Colley G, et al. The cascade of HIV care in British Columbia, Canada, 1996–2011: a population-based retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:40–9.
- Kung-Yee L, Zeger S L. *Longitudinal data analysis using generalized linear models*. 1 edn. Oxford, 1986.
- Fiske CT, Yan F-X, Hirsch-Moverman Y, et al. Risk factors for treatment default in close contacts with latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:421–7.
- Buuren Svan, Groothuis-Oudshoorn K. mice : multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw* 2011;45.
- Rubin D B. *Multiple imputation for nonresponse in surveys*. 258, 2004. ISBN: . <https://www.wiley.com/en-gb/Multiple+Imputation+for+Nonresponse+in+Surveys-p-9780471655749>
- Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, et al. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. *Lancet* 2017;389:1229–37.
- Burch LS, Smith CJ, Anderson J, et al. Socioeconomic status and treatment outcomes for individuals with HIV on antiretroviral treatment in the UK: cross-sectional and longitudinal analyses. *Lancet Public Health* 2016;1:e26–36.
- Bunyasi EW, Coetzee DJ. Relationship between socioeconomic status and HIV infection: findings from a survey in the free state and Western Cape provinces of South Africa. *BMJ Open* 2017;7:e016232.
- Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, et al. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. *Am J Public Health* 2011;101:654–62.
- Phyo AM, Kumar AMV, Soe KT, et al. Contact investigation of multidrug-resistant tuberculosis patients: a mixed-methods study from Myanmar. *Trop Med Infect Dis* 2019;5. doi:10.3390/tropicalmed5010003. [Epub ahead of print: 26 Dec 2019].
- Viana PVdeS, Gonçalves MJF, Basta PC. Ethnic and racial inequalities in notified cases of tuberculosis in Brazil. *PLoS One* 2016;11:e0154658.
- Chiavegatto Filho ADP, Laurenti R. [Racial/ethnic disparities in self-rated health: a multilevel analysis of 2,697 individuals in 145 Brazilian municipalities]. *Cad Saude Publica* 2013;29:1572–82.
- Bars L, Moayed-Nia S, Campbell JR, et al. Interventions to reduce losses in the cascade of care for latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020;24:100–9.
- Liu Y, Birch S, Newbold KB, et al. Barriers to treatment adherence for individuals with latent tuberculosis infection: a systematic search and narrative synthesis of the literature. *Int J Health Plann Manage* 2018;33:e416–33.

### 3.2 Artigo 2

## Determinants of losses in the tuberculosis infection cascade of care among children and adolescent contacts of pulmonary tuberculosis cases: A Brazilian multi-centre longitudinal study

Luciana Sobral,<sup>a,b,1</sup> Maria B. Arriaga,<sup>c,d,e,f,1</sup> Alexandra B. Souza,<sup>g,h,1</sup> Mariana Araújo-Pereira,<sup>c,d,e</sup> Beatriz Barreto-Duarte,<sup>c,d,i,j</sup> Caio Sales,<sup>c,d,i</sup> Michael S. Rocha,<sup>d,k</sup> Aline Benjamin,<sup>l</sup> Adriana S.R. Moreira,<sup>l</sup> Jamile G. de Oliveira,<sup>m</sup> Anna Cristina Carvalho,<sup>n,j</sup> Renata Spener-Gomes,<sup>g,h,o</sup> Marina C. Figueiredo,<sup>p</sup> Solange Cavalcante,<sup>l,m</sup> Betina Durovni,<sup>l,m</sup> José R. Lapa-e-Silva,<sup>l</sup> Afrânio L. Kritski,<sup>l</sup> Valeria C. Rolla,<sup>l</sup> Timothy R. Sterling,<sup>p</sup> Marcelo Cordeiro-Santos,<sup>g,h,q,1</sup> and Bruno B. Andrade<sup>a,b,c,d,i,p,1,\*</sup>, for the RePORT Brazil consortium

<sup>a</sup>Curso de Medicina, Centro Universitário Faculdade de Tecnologia e Ciências (UnifTC), Salvador, Brazil

<sup>b</sup>Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, Brazil

<sup>c</sup>Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil

<sup>d</sup>Multinational Organization Network Sponsoring Translational and Epidemiological Research (MONSTER) Initiative, Salvador, Brazil

<sup>e</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

<sup>f</sup>Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru

<sup>g</sup>Fundação Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil

<sup>h</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brazil

<sup>i</sup>Curso de Medicina, Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador, Brazil

<sup>j</sup>Programa Acadêmico de Tuberculose, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>k</sup>Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose, Fundação José Silveira, Salvador, Brazil

<sup>l</sup>Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>m</sup>Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>n</sup>Laboratório de Inovações em Terapias, Ensino e Bioprodutos (LITEB), Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>o</sup>Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brazil

<sup>p</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA

<sup>q</sup>Universidade Nilton Lins, Manaus, Brazil

### Summary

**Background** Approximately 10% of the global tuberculosis (TB) burden is in children. Identification, diagnosis, and early treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection (TBI) is critical to prevent progression to TB in children. The risk of TB, including severe disease, is highest in children <5 years old. We evaluated the cascade of TBI care among child and adolescent TB contacts to identify factors associated with losses in the cascade.

**Methods** Close contacts  $\leq 18$  years old of pulmonary TB patients enrolled between 2015 and 2019 in a multi-centre Brazilian cohort were followed for up to 24 months and classified according to age groups: <5 years, 5–9 years, 10–14 years and 15–18 years. Data on clinical investigation, radiographic examination, IGRA testing at baseline and 6 months, initiation and completion of TB preventive treatment (TPT) were collected. Multivariable regression analyses identified factors associated with TBI and losses in the cascade of care in children and adolescents.

**Findings** Among 1795 TB contacts initially identified, 530 (29.5%) were  $\leq 18$  years old. Losses for all steps in the cascade were especially high in children <5 years old (88%) because at this age all contacts are recommended to initiate TPT. As a proportion of all children, completion of TPT was low (between 10% and 13%) in all age-groups. Furthermore, multivariable regression revealed that younger age of contacts and TB index cases who were female, had pulmonary cavities, and persistent cough were independently associated with losses in the cascade of care among persons  $\leq 18$  years old.

The Lancet Regional Health - Americas  
2022;00: 100358  
Published online xxx  
<https://doi.org/10.1016/j.iana.2022.100358>

\*Corresponding author at: Laboratório de Inflamação e Biomarcadores, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Rua Waldemar Falcão, 121, Candeal, Salvador, Bahia 40296-710, Brazil.

E-mail address: [bruno.andrade@fiocruz.br](mailto:bruno.andrade@fiocruz.br) (B.B. Andrade).

<sup>1</sup> L.S., M.B.A., A.B.S., M.C.-S. and B.B.A. equally contributed to the work.

**Interpretation** Losses in the TBI cascade were the highest among children <5 years, which was the group at highest risk for TB among the four age groups. The findings highlight the need to improve screening, initiation, and completion of TPT of young children who are close contacts of people with TB in Brazil.

**Funding** National Institutes of Allergy and Infectious Diseases.

**Copyright** © 2022 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

**Keywords:** Latent tuberculosis; Contact; Pediatric; TBI cascade; Children

### Research in context

#### *Evidence before this study*

Due to the high risk of tuberculosis (TB) disease, the rapid progression to TB, and the challenge of diagnosis, the WHO recommends contact tracing for children exposed to TB. Early identification of *M. tuberculosis* infection, ruling out active TB, and timely preventive therapy are interventions that can prevent progression to TB disease. Our group showed how the "cascade of care" can identify losses in each phase of care of contacts of TB index cases. Although there are cascade of care studies about the general TB population, we did not find in the literature the use of "cascade of care" in child and adolescent contacts of TB index cases.

#### *Added value of this study*

Previous studies have identified factors that are utilized in tracing adult contacts of TB cases, but information on paediatric contacts is very limited. We explored each stage of the "cascade of care" in children ≤ 18 years of age, and also in these age categories: <5 years, 5–9 years, 10–14 years and 15–18 years. Additionally, we showed the losses by type in each stage of the cascade of care in child and adolescent contacts. Our results showed a significantly higher loss in the care cascade among children <5 years of age; most did not initiate TB preventive treatment when recommended.

#### *Implications of all the available evidence*

By identifying losses at each stage of the cascade of care among child and adolescent contacts, this information can guide decision-making strategies to improve TB control in children.

### Introduction

Tuberculosis (TB) is a major public health problem. Approximately one-quarter of the world population is infected with *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), representing up to 2 billion people, and there are

approximately 10 million new cases and 1.3 million of deaths yearly.<sup>1,2</sup> TB is now the second leading cause of death due to an infectious disease, behind coronavirus (COVID-19) and above HIV/AIDS.<sup>3</sup> Brazil is among the 30 countries identified by the World Health Organization (WHO) as having a high TB burden<sup>3</sup>; these countries account for 82% of TB cases worldwide.<sup>2</sup> There is a major global effort against TB, such as the WHO END-TB strategy,<sup>3</sup> which aims to reduce TB cases and associated deaths by 90% and 95%, respectively, by 2035. For this to be achieved, there must be early diagnosis and initiation of treatment for people with active TB, and treatment of TB infection (TBI) to prevent progression to TB disease.<sup>4–6</sup>

There is a high risk of progression to TB among children with Mtb infection, particularly those <5 years old, and those who were close contacts of TB cases.<sup>7–8</sup> Globally, only 29% of children <5 years of age and 1.6% of children >5 years old who were close contacts of active TB cases received TPT in the period 2018–2020.<sup>2</sup> Despite the strategies implemented by the National TB Control Program in Brazil, TB rates have changed little in recent years.<sup>9</sup> Among the Ministry of Health's most recent recommendations has been the provision of TPT to all TB contacts with a positive interferon-gamma release assay (IGRA) or tuberculin skin test (TST), as well as to all close contacts ≤5 years of age or persons living with HIV (PLWH), regardless of the screening test result.<sup>9</sup> TPT in people with TBI at high risk of active TB is a critical component of TB elimination worldwide; it can reduce TB risk by 60–90%.<sup>10</sup> Identification of contacts with TBI is a priority of TB control programs worldwide, especially in vulnerable populations such as children and adolescents.<sup>11</sup>

The cascade of care among contacts of persons with active TB involves multiple steps, from the identification of persons at risk of TBI, evaluations to rule out active TB, initiating TPT in persons with TBI, and completing a course of TPT.<sup>12</sup> The analysis of this cascade helps identify gaps in health care delivery that could be improved. Identification of timepoints at which loss to follow-up occurs, as well as the reasons for such losses, are key for TB prevention, and interrupting Mtb transmission.

Our group has previously reported the cascade of care among close TB contacts in Brazil (without categorization or exclusion by age),<sup>12,13</sup> but that investigation did not delineate the cascade in children. The current literature does not provide detailed evaluation of factors associated with losses to care in the cascade of TBI care in children. The present study was conducted to fill this important knowledge gap, and help inform decision-making strategies to improve TB control.

## Methods

### Ethics statement

All regulatory documents were approved by the Research Ethics Committee of all participating sites. (CAAE: 25102414.3.2009.5543). Written informed consent was obtained from each participant or their legally responsible guardians, at the time of study enrolment. The anonymity of study subjects was preserved; all research data were de-identified. All clinical investigations were conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki.

### Overall study design

We conducted a longitudinal study within a Brazilian cohort of culture-confirmed pulmonary TB cases and their close contacts; all participants were enrolled in the Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis (RePORT)-Brazil cohort between August 2015 and July 2019,<sup>14</sup> and followed for 24 months. Details of the cohort of contacts of patients diagnosed with pulmonary TB in the RePORT-Brazil consortium have been published previously.<sup>12,14</sup> Contacts were defined as individuals exposed to a culture-positive pulmonary TB case for at least 4 h in one week in the 6 months prior to TB diagnosis, since a previous study<sup>15</sup> showed that this definition increased the rate of diagnosis of recent active pulmonary TB cases and for the detection of TB infection among contacts of active pulmonary TB cases in a Brazilian cohort.

For this study, paediatric close TB contacts were classified into four age groups, as follows: <5 years, 5–9 years, 10–14 years, 15–18 years, consistent with a previously published systematic review,<sup>8</sup> furthermore, we performed the TBI cascade of care in each age group. The paediatric close contacts cohort is a convenience sampling.

Close contacts with i) a positive IGRA result, or ii) <5 years old or iii) with HIV infection (ii) and iii) regardless of IGRA result), were recommended to receive TPT,<sup>2,16</sup> according to Brazilian guidelines. The TPT administered was isoniazid 5 to 10 mg/kg daily (300 mg maximum), for 6–9 months.<sup>9</sup>

### TBI cascade: definitions of each stage and losses

We evaluated the cascade of care regarding the diagnosis and treatment of TBI among contacts of TB cases, as

previously reported by our group<sup>13</sup> and others.<sup>17–19</sup> Our focus was on the losses at each stage of care. For this study we considered four stages: i) TB contacts who were clinically examined and evaluated with chest X-ray, IGRA and HIV serologic testing, ii) received a recommendation for TPT, iii) started the recommended TPT and iv) completed TPT (defined as: >6 months of isoniazid or 4 months of rifampicin). Contacts who did not undergo the second IGRA (which was obtained at month 6 if negative at baseline), did not initiate the recommended TPT, or did not complete the TPT that was initiated, were defined as losses in the TBI cascade.

### Statistical analysis

Gaussian distribution was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous data were presented as medians and interquartile ranges (IQR) and categorical variables were expressed as proportions. To compare differences between outcome groups (losses vs no losses in the TBI cascade among  $\leq 18$ -year-old contacts and according to the age group stratified) we used the Mann-Whitney *U* (between 2 groups) or Kruskal-Wallis test (between >2 groups) for continuous variables and the Fisher's exact test ( $2 \times 2$  comparisons) and Pearson's chi-square test ( $\chi^2$ ) (other types of comparisons) for categorical variables. In addition, we compared the characteristics of TB cases according to contact status in the TBI cascade. Considering that a TB case can have more than one contact, we used the Chi-square test and the Mann-Whitney *U* test for survey data.<sup>20</sup> A multivariable mixed-effects logistic regression model,<sup>21</sup> with a random effect per "TB case" variable (due to the possible correlation between the outcome in the TBI cascade of the contacts of the same TB case) was performed to assess the associations between clinical characteristics of TB cases and contacts, with losses in the cascade of care. Parameters with *p*-values  $\leq 0.2$  in univariate analyses were included in multivariable models. *P*-values <0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS 25.0 (IBM statistics), Graphpad Prism 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA), Stata 15 (StataCorp), and R 3.1.0 (R Foundation, Austria).

### Role of the funding source

The funders had no role in study design, data collection and interpretation, or the decision to submit the work for publication.

## Results

### Clinical Characteristics of study participants

Our cohort was focused among 1795 TB contacts initially identified, of 592 patients with culture-positive pulmonary TB. There were 530 (29.5%) TB contacts



≤18 years who were investigated for TBI at RePORT-Brazil clinical sites. The characteristics of these patients are presented in Supplementary Table 1 stratified according to age group: <5 years ( $n=100$ ), 5–9 years ( $n=142$ ), 10–14 years ( $n=173$ ) and 15–18 years ( $n=115$ ). The groups differed in terms of self-reported race/ethnicity ( $p<0.001$ ), BCG scarring ( $p<0.001$ ), HIV infection ( $p=0.02$ ), smoking ( $p<0.001$ ), alcohol consumption ( $p<0.001$ ), illicit drug use ( $p<0.001$ ), income ( $p=0.04$ ), body mass index (BMI) ( $p<0.001$ ) and TB symptoms such as cough ( $p=0.02$ ), fever ( $p=0.01$ ), weight loss ( $p=0.05$ ) and chest pain ( $p=0.03$ ). Of note, the group of contacts <5 years old had a lower frequency of BCG scarring and a higher frequency of HIV infection, as well as a higher proportion with cough or fever, than the other groups. Only those older than 10 years reported consumption of alcohol, tobacco, or illicit drugs (Supplementary Table 1).

#### TBI cascade of care in contacts of TB cases ≤18 years old

We next concatenated all contacts ≤18-years-old in a single analysis group and stratified according to the occurrence of loss at any stage of the TBI cascade of care. Losses occurred mainly in younger individuals (median: 7.9 years; IQR:3.7–13.8,  $p<0.001$ ), and in those living with HIV (3.1%,  $p=0.02$ ) (Table 1). Furthermore, TB index cases of the contacts who were losses were frequently living with equal or less than a minimum wage (40%,  $p=0.02$ ), and presented more commonly with cavitory lung lesions (47%,  $p=0.01$ ) and persistent cough (34.7%,  $p=0.02$ ) (Table 1) than the index cases of participants who completed the cascade.

A previous study from our group of the entire TB contact cohort of RePORT-Brazil, which included the adult population, noted that there were substantial losses in the TBI cascade at all the steps.<sup>12</sup> Here, we restricted the analyses to persons aged <18 years. First, the 530 patients ≤18 years of age were included, and we observed that 291 contacts (54.9%) were recommended to receive TPT. Of the 530, 139 (26.2%) initiated treatment and only 65 (12.3%) completed it (Figure 1A). When we evaluated the cascade according to the recommendation to receive TPT, 139/291 (47.8%) initiated TPT, and 65/139 (46.8%) completed it (Figure 1B).

To describe the factors independently associated with the overall losses in the TBI cascade of care, we performed logistic regression analyses of clinical and sociodemographic factors stratified by age group. We found that younger age was significantly associated with loss in the TBI cascade (per 1 year increase; aOR:0.89; 95%CI:0.85–0.92;  $p=0.004$ ) (Figure 1B). Moreover, when characteristics of the TB index cases were compared, we found that female sex (aOR:1.73; 95%CI:1.20–2.51;  $p=0.004$ ), cavitory lung lesions (aOR:2.00; 95%CI:1.36–2.96;  $p=0.003$ ), and persistent

cough (aOR:1.44; 95%CI:1.33–3.14;  $p=0.04$ ) were all independent risk factors for losses in the TBI cascade (Figure 1C).

#### Characteristics of participants according to losses in the TBI cascade of care stratified by age group

No statistically significant difference was observed in any age group when characteristics of the contacts who were lost at any stage of the TBI cascade of care were compared to those who successfully completed the cascade (Table 2). Regarding the characteristics of the TB index cases, we observed that the TB index cases of contacts <5 years who were losses in the cascade were less likely to report use of illicit drugs ( $p=0.03$ ), as well as a lower frequency of nocturnal sweating at baseline ( $p=0.03$ ) and persistent nocturnal sweating ( $p=0.02$ ) compared to the index cases of contacts who completed the cascade.

In addition, we found that in the group of contacts <5 years, the median time (per week) from detection of the TB index case to detection of contacts was greater in contacts who lost the TBI cascade. In contrast, in the group of contacts 5–9 years, the median time (per week) was higher in the group that completed the TBI cascade ( $p=0.04$ ). Notably, there was no difference between contact screening time in the 10–14 year old and 15–18 year old groups (Supplementary Figure 1A).

In the group of contacts aged 5–9 years, the TB index cases of those who were more often female ( $p=0.04$ ), were less commonly living with HIV ( $p=0.03$ ) and presented more frequently with persistent cough ( $p=0.04$ ) than those contacts who completed the cascade. TB index cases of contacts 10–14 years old who were lost in the TBI cascade exhibited a higher proportion of positive AFB smear results ( $p=0.04$ ) and cavitory lung lesions detected by chest x-ray ( $p=0.04$ ) than the index cases of contacts who completed the TBI cascade (Table 2). Additionally, TB index cases of contacts aged 15–18 years who discontinued the TBI cascade reported smoking ( $p=0.05$ ), illicit drug use ( $p=0.04$ ), and HIV coinfection ( $p<0.001$ ) at a lower frequency than the TB cases of contacts who completed all the steps of the cascade (Table 2). Interestingly, TB cases directly linked to contacts who were lost in the cascade more commonly reported passive smoking ( $p=0.01$ ), a higher proportion of positive AFB smears ( $p=0.02$ ), increased frequency of pulmonary cavities ( $p=0.04$ ) and persistent cough ( $p=0.04$ ) than TB index cases of contacts who completed the TBI cascade of care (Table 2).

#### TBI cascade of care in contacts of TB cases by age group

We next examined the losses at each stage of the TBI care cascade according age group of the contacts (Figure 2). All (100%) children <5 years of age were

| Characteristics   | Losses in the TBI cascade<br>(n=259) | No losses in the TBI cascade<br>(n=271) | p-value |
|---|--------------------------------------|---|---------|
| <b>Characteristics of the TB Contacts</b>                         |                                      |   |         |
| Age – median (IQR)  | 7.9 (3.7–13.8)                       | 11.8 (8.5–14.5)                         | <0.001  |
| Sex – no. (%)   | 126 (48.6)                           | 141 (52.0)                              | 0.487   |
| Race/Ethnicity – no. (%)  |                                      |   | 0.765   |
| White   | 47 (18.2)                            | 48 (17.7)                               |         |
| Black   | 46 (17.8)                            | 47 (17.3)                               |         |
| Asian   | 1 (0.4)                              | 0 (0.0)                                 |         |
| Pardo   | 163 (63.2)                           | 174 (64.2)                              |         |
| Indigenous  | 1 (0.4)                              | 2 (0.7)                                 |         |
| BCG scar – no. (%)  | 245 (94.6)                           | 258 (95.2)                              | 0.844   |
| HIV-infection – no. (%)   | 8 (3.1)                              | 1 (0.4)                                 | 0.018   |
| Smoking – no. (%)   | 7 (2.7)                              | 10 (3.7)                                | 0.625   |
| Passive smoking – no. (%)   | 84 (32.8)                            | 77 (28.4)                               | 0.298   |
| Alcohol consumption – no. (%)                                     | 22 (8.5)                             | 23 (8.5)                                | 1       |
| Illicit drug use – no. (%)  | 6 (2.3)                              | 5 (1.8)                                 | 0.768   |
| Income – no. (%)  |                                      |   | 0.269   |
| More than a minimum wage  | 80 (32.1)                            | 93 (35.8)                               |         |
| Equal or less than a minimum wage                                 | 99 (39.8)                            | 104 (40.0)                              |         |
| Without income  | 70 (28.1)                            | 63 (24.2)                               |         |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )-median (IQR)                             | 17.5 (15.6–21.1)                     | 18.4 (15.7–21.4)                        | 0.137   |
| Symptoms of TB – no. (%)  |                                      |   |         |
| Cough   | 20 (10.3)                            | 14 (5.7)                                | 0.104   |
| Fever   | 5 (2.6)                              | 1 (0.4)                                 | 0.092   |
| Weight Loss   | 3 (1.5)                              | 7 (2.9)                                 | 0.523   |
| Fatigue   | 3 (1.5)                              | 8 (3.3)                                 | 0.360   |
| Night sweats  | 1 (0.5)                              | 2 (0.8)                                 | 0.054   |
| Chest pain  | 4 (2.1)                              | 2 (0.8)                                 | 0.413   |
| Immunotherapy – no. (%)   | 3 (1.2)                              | 0 (0.0)                                 | NA      |
| Other comorbidities – no. (%)                                     | 60 (23.2)                            | 53 (19.6)                               | 0.340   |
| Time per week (V1 <sub>TB</sub> -V1 <sub>C</sub> ) – median (IQR) | 5.7 (2–11)                           | 5.4 (3–8)                               | 0.263   |
| <b>Characteristics of the TB cases</b>                            |                                      |   |         |
| Age – median (IQR)  | 35 (24–43)                           | 36 (26–42)                              | 0.496   |
| Male – no. (%)  | 82 (60.7)                            | 79 (64.8)                               | 0.040   |
| Race/Ethnicity – no. (%)  |                                      |   | 0.844   |
| White   | 15 (11.1)                            | 17 (14.0)                               |         |
| Black   | 33 (24.4)                            | 23 (19.0)                               |         |
| Asian   | 1 (0.7)                              | 1 (0.8)                                 |         |
| Pardo   | 85 (63.0)                            | 78 (64.5)                               |         |
| Indigenous  | 1 (0.7)                              | 2 (1.7)                                 |         |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )-median (IQR)                             | 20.1 (18.1–23.5)                     | 20.4 (18.4–22.5)                        | 0.978   |
| Income – no. (%)  |                                      |   | 0.019   |
| More than a minimum wage  | 44 (33.3)                            | 41 (34.5)                               |         |
| Equal or less than a minimum wage                                 | 53 (40.2)                            | 43 (36.1)                               |         |
| Without income  | 35 (26.5)                            | 35 (29.4)                               |         |
| Smoking – no. (%)   | 75 (55.6)                            | 61 (50.0)                               | 0.384   |
| Passive smoking – no. (%)   | 51 (38.1)                            | 40 (33.3)                               | 0.512   |
| Alcohol consumption – no. (%)                                     | 112 (83.0)                           | 99 (81.1)                               | 0.115   |
| Illicit drug use – no. (%)  | 55 (40.7)                            | 46 (37.7)                               | 0.701   |
| HIV infection – no. (%)   | 32 (23.7)                            | 32 (26.2)                               | 0.667   |
| Dysglycemia status – no. (%)                                      |                                      |   | 0.072   |
| Diabetes  | 37 (27.4)                            | 43 (35.2)                               |         |
| Prediabetes   | 53 (39.3)                            | 50 (41.0)                               |         |
| Normoglycemia   | 45 (33.3)                            | 29 (23.8)                               |         |

Table 1 (Continued)

| Characteristics                   | Losses in the TBI cascade<br>(n=259) | No losses in the TBI cascade<br>(n=271) | p-value      |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---|--------------|
| Positive AFB – no. (%)            | 111 (82.2)                           | 98 (80.3)                               | 0.750        |
| Cavities on chest X-ray – no. (%) | 63 (47.0)                            | 48 (39.7)                               | <b>0.003</b> |
| DST – no. (%)                     |                                      |   | 0.117        |
| Sensitive                         | 237 (91.5)                           | 225 (84.9)                              |              |
| Rifampicin-Isoniazid resistance   | 5 (1.9)                              | 7 (2.6)                                 |              |
| Rifampicin resistance             | 0 (0.0)                              | 0 (0.0)                                 |              |
| Isoniazid resistance              | 17 (6.6)                             | 33 (12.5)                               |              |
| Symptoms of TB – no. (%)          |                                      |   |              |
| Cough                             | 124 (91.9)                           | 114 (93.4)                              | 0.812        |
| Fever                             | 110 (81.5)                           | 98 (80.3)                               | 0.874        |
| Weight Loss                       | 118 (88.7)                           | 111 (91.0)                              | 0.680        |
| Fatigue                           | 115 (85.2)                           | 98 (80.3)                               | 0.324        |
| Night sweats                      | 93 (69.4)                            | 88 (72.1)                               | 0.681        |
| Chest pain                        | 94 (69.6)                            | 85 (69.7)                               | 1.000        |
| Persistence of symptoms – no. (%) |                                      |   |              |
| Cough                             | 43 (34.7)                            | 30 (26.3)                               | <b>0.024</b> |
| Fever                             | 1 (100)                              | 3 (100)                                 | NA           |
| Weight Loss                       | 9 (6.7)                              | 9 (7.4)                                 | 1.000        |
| Fatigue                           | 23 (20.0)                            | 26 (23.6)                               | 0.523        |
| Night sweats                      | 74 (54.8)                            | 71 (58.2)                               | 0.616        |
| Chest pain                        | 10 (8.7)                             | 14 (12.7)                               | 0.390        |
| Other comorbidities – no. (%)     | 40 (25)                              | 34 (21.1)                               | 0.107        |

**Table 1: Characteristics of contacts ≤ 18 years old according to losses and no losses in the TBI cascade of care.**

Note: Data represent no. (%), except for age and BMI, which is presented as median and interquartile range (IQR). Continuous variables were compared using the Mann-Whitney *U* test and categorical variables were compared using the Fisher's exact test ( $2 \times 2$  comparisons) and Pearson's chi-square test ( $2 \times 2$ ) (other comparisons).

Contacts who did not perform the 2<sup>nd</sup> IGRA were excluded.

*Definition of income:* monthly money received in the household, categorized in wage on this study. One Brazilian minimum wage was \$266/month (The World Bank), the average value in the period (2015–2019).

*Definition of alcohol consumption:* Past or current any consumption of alcohol. *Definition of passive smoking:* Living with someone who smokes. *Definition of illicit drug use:* Past or current illicit drug use (marijuana, cocaine, heroin, or crack).

*Definition of persistence of symptoms:* Patients who in the initial evaluation interview (month 0) reported indicated symptom and in the evaluation of visit 2 (month 2) still reported having such symptom.

*Definition of Pardo ethnicity:* mixture of European, black and Amerindian.

Other comorbidities: include cancer, kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, allergies, and asthma. In contacts, this information was self-reported for contacts or their parents or legal caregivers.

For contact characteristics, all information for children <5 was collected from their parents or legal guardians. The information of the contacts between 5 to 18 years of age was collected from themselves accompanied by their parents or legal caregivers.

Time ( $V_{TBI} - V_{IC}$ ): time (in weeks) difference between the visit 1 of the TB case and the visit 1 of the contact.

P-values marked with bold indicate statistical significance.

Abbreviations: TB: tuberculosis, BMI: Body Mass Index, AFB: acid-fast bacilli, DST: Drug-susceptibility testing, BCG: Bacille Calmette-Guérin, IGRA: Interferon-Gamma Release Assays, NA: Not applicable.

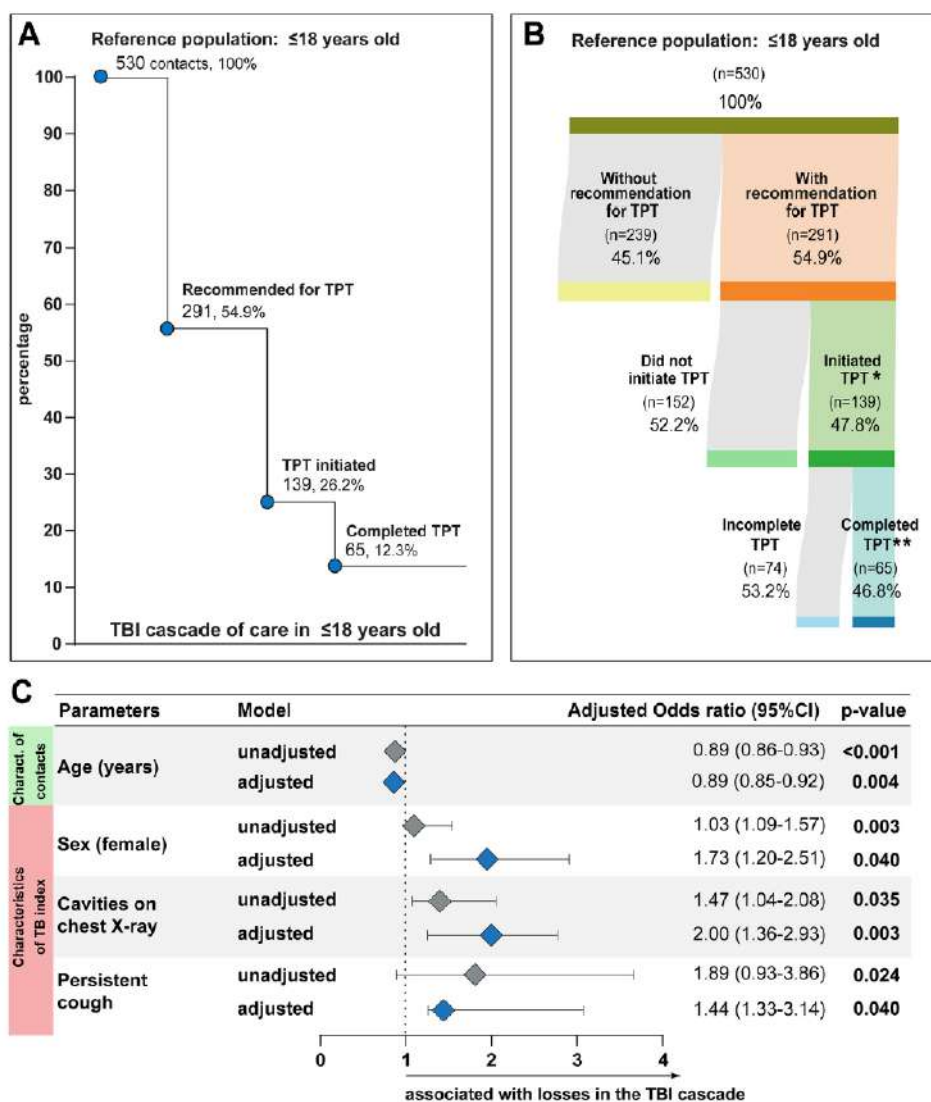
recommended to initiate TPT; however, only 21% initiated TPT. This was the stage at which the greatest loss occurred (79%); notably it was also the stage of greatest loss for all four age groups. In addition, in the <5-year-old group, only 12% completed TPT (Figure 2A).

The age groups of 5–9 years and 15–18 years had similar percentages of contacts in whom TPT was recommended (47.2% and 45.2%, respectively). The group aged 10–14 years had a lower proportion of contacts who were recommended to receive TPT (41.6%). At the stage when TPT initiation was recommended, children 5–9 years and 10–14 years old had similar proportions: 26.1% and 27.2%, respectively. In those 15–18 years

old, 45.2% were recommended to receive TPT, and 22.6% initiated it. (Figure 2A, 2B, 2C and 2D).

Evaluation of the last stage of the care cascade found that the lowest proportion of contacts who completed TPT was 10–14 years old (9.8%), followed by those <5 years old (12%), 15–18 years old (13%) and 5–9 years old (13.4%) (Figure 2A, 2B, 2C and 2D).

Furthermore, we evaluated within each age group the cascade according to the TPT recommendation. In <5 years old completed TPT when recommended 12 (57.1%), 19 (51.3%) in 5–9 years old, 17 (36.2%) in 10–14 years old group and 15 (57.7%) in 15–18 years old (Figure 3A, 3B, 3C and 2D).



**Figure 1.** Cascade in TBI care in contacts of TB cases and factors associated to losses in the TBI cascade in contacts  $\leq 18$  years old. (A) Losses and drop-outs at each stage of the TBI cascade of care in  $\leq 18$  years old, percentages were calculated among the number of contacts initially identified. Percentages were calculated among the number of contacts initially identified. (B) Sankey diagram display the number of contacts who initiated treatment and those who completed treatment according to the category of TPT recommendation. (C) Generalized estimating equations analysis to evaluate association between epidemiological and clinical characteristics and losses in the TBI cascade of care in  $\leq 18$  years old. The study population was stratified according to complete TPT in the TBI cascade (variables included in the adjusted model: age (years), sex (female), cavities on chest X-ray exhibited univariate  $p$ -values  $\leq 0.2$  (See Table 1 for details). Significant  $p$ -values are shown in bold-type font.

\* This group also includes 8 contacts in the group  $\leq 18$  years old who initiated TPT without recommendation of the RePORT-Brazil medical staff.

\*\*This group includes the 2 contacts ( $\leq 18$  years) who initiated TPT without the recommendation of the RePORT-Brazil medical staff.

Abbreviations: TB: tuberculosis, TPT: Tuberculosis preventive treatment.

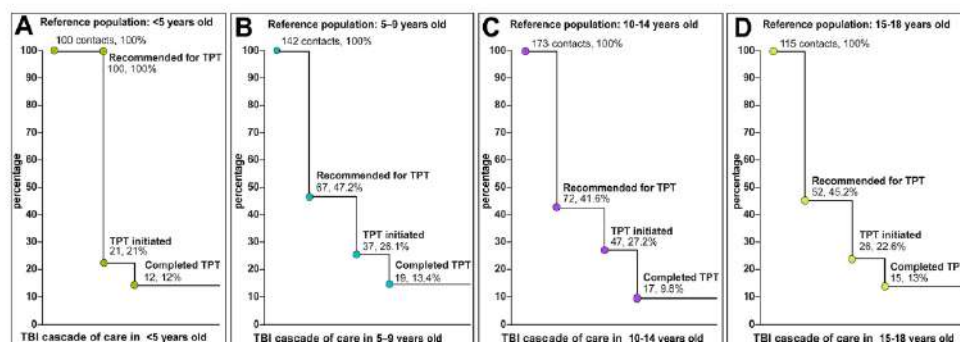
| Characteristics of the TB Contacts     | <5 years old (n=100)             |                                     |         | 5-9 years old (n=142)     |                              |         | 10-14 years old (n=173)   |                              |         | 15-18 years old (n=115)   |                              |         |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|---------|---------------------------|------------------------------|---------|---------------------------|------------------------------|---------|---------------------------|------------------------------|---------|
|  | Losses in the TBI cascade (n=88) | No losses in the TBI cascade (n=12) | p-value | Losses in the TBI cascade | No losses in the TBI cascade | p-value | Losses in the TBI cascade | No losses in the TBI cascade | p-value | Losses in the TBI cascade | No losses in the TBI cascade | p-value |
| Age - median (IQR)                     | 3 (1-4)                          | 3 (1-4)                             | 0.328   | 7 (6-8)                   | 8 (7-9)                      | 0.270   | 13 (11-14)                | 13 (7-16)                    | 0.850   | 17 (16-18)                | 17 (16-18)                   | 0.390   |
| Sex - no. (%)                          | 44 (50.0)                        | 5 (41.7)                            | 0.760   | 26 (47.3)                 | 50 (37.5)                    | 0.300   | 36 (62.9)                 | 54 (51.4)                    | 0.877   | 20 (41.7)                 | 32 (47.8)                    | 0.572   |
| 0.847                                  |                                  |                                     |         |                           |                              | 0.248   |                           |                              |         |                           |                              | 0.583   |
| White                                  | 24 (27.3)                        | 1 (8.3)                             |         | 8 (14.6)                  | 19 (21.8)                    |         | 9 (13.2)                  | 18 (17.1)                    |         | 6 (12.5)                  | 10 (14.9)                    |         |
| Black                                  | 6 (6.8)                          | 2 (16.7)                            |         | 8 (14.6)                  | 8 (9.2)                      |         | 16 (23.5)                 | 22 (21.0)                    |         | 16 (33.3)                 | 15 (22.4)                    |         |
| Asian                                  | 1 (1.1)                          | 0 (0.0)                             |         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                      |         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                      |         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                      |         |
| Pacific                                | 57 (64.8)                        | 9 (75.0)                            |         | 38 (70.4)                 | 60 (69.0)                    |         | 43 (63.2)                 | 63 (60.0)                    |         | 25 (52.1)                 | 42 (62.7)                    |         |
| Indigenous                             | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)                             |         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                      |         | 0 (0.0)                   | 2 (1.9)                      |         | 1 (2.1)                   | 0 (0.0)                      |         |
| BCG scar - no. (%)                     | 80 (90.9)                        | 12 (100.0)                          | 0.991   | 52 (94.5)                 | 83 (95.4)                    | 1       | 66 (97.1)                 | 99 (94.3)                    | 0.483   | 47 (97.9)                 | 66 (95.5)                    | 0.639   |
| HIV infection - no. (%)                | 5 (5.7)                          | 0 (0.0)                             | 1       | 2 (3.6)                   | 1 (1.1)                      | 0.560   | 1 (1.5)                   | 0 (0.0)                      | 0.393   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                      | NA      |
| Smoking - no. (%)                      | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)                             | NA      | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                      | NA      | 0 (0.0)                   | 1 (1.0)                      | 1       | 6 (12.5)                  | 9 (13.4)                     | 1       |
| Passive smoking - no. (%)              | 29 (33.3)                        | 5 (41.7)                            | 0.747   | 18 (33.3)                 | 19 (21.6)                    | 0.166   | 15 (22.4)                 | 34 (32.4)                    | 0.170   | 22 (45.8)                 | 19 (26.4)                    | 0.075   |
| Alcohol consumption - no. (%)          | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)                             | NA      | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                      | NA      | 3 (4.4)                   | 2 (1.9)                      | 0.383   | 16 (33.3)                 | 21 (31.3)                    | 0.842   |
| Illicit drug use - no. (%)             | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)                             | NA      | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                      | NA      | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                      | NA      | 6 (12.5)                  | 5 (7.5)                      | 0.522   |
| Income - no. (%)                       |                                  |                                     | 0.067   |                           |                              | 0.951   |                           |                              |         |                           |                              | 0.253   |
| More than a minimum wage               | 26 (30.6)                        | 2 (16.7)                            |         | 22 (40.7)                 | 33 (37.9)                    |         | 22 (33.8)                 | 37 (37.8)                    |         | 10 (22.2)                 | 21 (33.3)                    |         |
| Equal or less than a minimum wage      | 33 (38.8)                        | 3 (25.0)                            |         | 21 (38.9)                 | 38 (43.7)                    |         | 28 (43.1)                 | 41 (41.8)                    |         | 17 (37.8)                 | 22 (34.9)                    |         |
| Without income                         | 26 (30.6)                        | 7 (58.3)                            |         | 11 (20.4)                 | 16 (18.4)                    |         | 15 (23.1)                 | 20 (20.4)                    |         | 18 (40.0)                 | 20 (31.7)                    |         |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ); median (IQR) | 16.1 (14.6-18.1)                 | 17.2 (14.8-18.3)                    | 0.277   | 16.3 (15.3-18.6)          | 15.5 (14.7-18.1)             | 0.920   | 18.5 (16.3-22.2)          | 18.9 (16.6-22.1)             | 0.654   | 20.5 (19.6-23.6)          | 21 (19.1-24.3)               | 0.078   |
| Symptoms of TB - no. (%)               |                                  |                                     |         |                           |                              |         |                           |                              |         |                           |                              |         |
| Cough                                  | 11 (15.9)                        | 1 (8.3)                             | 1       | 3 (8.6)                   | 7 (8.8)                      | 1       | 2 (3.8)                   | 4 (4.1)                      | NA      | 4 (10.5)                  | 2 (3.4)                      | 0.206   |
| Fever                                  | 4 (5.8)                          | 0 (0.0)                             | 1       | 1 (2.9)                   | 1 (1.3)                      | 1       | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                      | 1       | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                      | NA      |
| Weight loss                            | 0 (0.0)                          | 1 (8.3)                             | NA      | 0 (0.0)                   | 2 (2.5)                      | 1       | 0 (0.0)                   | 1 (1.0)                      | 1       | 3 (7.9)                   | 3 (5.1)                      | 0.676   |
| Fatigue                                | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)                             | NA      | 0 (0.0)                   | 1 (1.3)                      | 1       | 0 (0.0)                   | 7 (7.1)                      | NA      | 3 (7.9)                   | 0 (0.0)                      | 0.057   |
| Night sweats                           | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)                             | 1       | 0 (0.0)                   | 1 (1.3)                      | 1       | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                      | NA      | 1 (2.6)                   | 1 (1.7)                      | 1       |
| Chest pain                             | 1 (1.4)                          | 0 (0.0)                             | NA      | 0 (0.0)                   | 1 (1.3)                      | 1       | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                      | NA      | 3 (7.9)                   | 1 (1.7)                      | 0.286   |
| Other comorbidities - no. (%)          | 16 (18.2)                        | 5 (41.7)                            | 0.122   | 16 (29.1)                 | 16 (18.4)                    | 0.153   | 17 (25.0)                 | 23 (21.9)                    | 0.713   | 11 (22.9)                 | 9 (13.4)                     | 0.217   |
| Characteristics of the TB cases        |                                  |                                     |         |                           |                              |         |                           |                              |         |                           |                              |         |
| Age - median (IQR)                     | 30 (24-41)                       | 29 (26-32)                          | 0.674   | 35 (24-42)                | 34 (26-40)                   | 0.801   | 36 (27-42)                | 37 (25-44)                   | 0.881   | 32 (20-49)                | 38 (27-42)                   | 0.213   |
| Male - no. (%)                         | 38 (59.4)                        | 7 (58.3)                            | 0.913   | 23 (51.1)                 | 44 (67.7)                    | 0.044   | 30 (61.7)                 | 51 (60.0)                    | 0.391   | 22 (56.4)                 | 40 (71.4)                    | 0.188   |
| 0.268                                  |                                  |                                     |         |                           |                              | 0.268   |                           |                              | 0.198   |                           |                              | 0.621   |
| White                                  | 7 (11.1)                         | 1 (9.1)                             |         | 6 (13.6)                  | 6 (9.4)                      |         | 8 (13.8)                  | 12 (14.3)                    |         | 6 (15.4)                  | 6 (10.7)                     |         |
| Black                                  | 14 (22.2)                        | 3 (27.3)                            |         | 7 (15.2)                  | 6 (9.4)                      |         | 14 (24.1)                 | 10 (11.9)                    |         | 11 (28.2)                 | 16 (28.6)                    |         |
| Asian                                  | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)                             |         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                      |         | 1 (1.7)                   | 0 (0.0)                      |         | 0 (0.0)                   | 1 (1.8)                      |         |
| Pacific                                | 42 (66.7)                        | 7 (63.6)                            |         | 30 (68.2)                 | 52 (81.3)                    |         | 35 (69.3)                 | 61 (72.6)                    |         | 21 (53.8)                 | 31 (55.4)                    |         |
| Indigenous                             | 0 (0.0)                          | 0 (0.0)                             |         | 1 (2.3)                   | 0 (0.0)                      |         | 0 (0.0)                   | 1 (1.2)                      |         | 1 (2.6)                   | 2 (3.6)                      |         |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ); median (IQR) | 20 (18.1-23)                     | 19.3 (14.8-21.4)                    | 0.258   | 19.9 (18.3-22)            | 20.3 (18.1-22)               | 0.069   | 20.2 (18.4-24.4)          | 20.8 (18.7-22.7)             | 0.415   | 19.9 (18.3-22.8)          | 21.7 (19.5-23)               | 0.163   |
| Income - no. (%)                       |                                  |                                     | 0.607   |                           |                              | 0.060   |                           |                              | 0.179   |                           |                              | 0.281   |
| More than a minimum wage               | 22 (34.9)                        | 3 (30.0)                            |         | 15 (34.1)                 | 25 (39.1)                    |         | 21 (38.2)                 | 26 (31.7)                    |         | 9 (23.1)                  | 25 (46.3)                    |         |
| Equal or less than a minimum wage      | 20 (31.7)                        | 5 (50.0)                            |         | 17 (38.6)                 | 15 (23.4)                    |         | 23 (41.8)                 | 31 (37.8)                    |         | 20 (51.3)                 | 16 (28.6)                    |         |
| Without income                         | 21 (33.3)                        | 2 (20.0)                            |         | 12 (27.3)                 | 26 (37.5)                    |         | 11 (20.0)                 | 25 (30.5)                    |         | 10 (25.6)                 | 15 (26.9)                    |         |
| Smoking - no. (%)                      | 34 (51.1)                        | 7 (63.6)                            | 0.745   | 26 (57.8)                 | 34 (52.3)                    | 0.997   | 32 (55.2)                 | 40 (47.1)                    | 0.396   | 15 (38.5)                 | 33 (60.9)                    | 0.048   |
| Passive smoking - no. (%)              | 20 (31.7)                        | 6 (54.5)                            | 0.148   | 19 (42.2)                 | 17 (26.6)                    | 0.101   | 19 (33.8)                 | 29 (34.5)                    | 0.859   | 20 (51.3)                 | 14 (25.0)                    | 0.010   |
| Alcohol consumption - no. (%)          | 52 (81.3)                        | 9 (81.8)                            | 1       | 35 (77.8)                 | 59 (90.8)                    | 0.997   | 49 (84.5)                 | 68 (80.0)                    | 0.059   | 32 (81.1)                 | 47 (83.9)                    | 1       |
| Illicit drug use - no. (%)             | 28 (43.8)                        | 9 (81.8)                            | 0.025   | 20 (44.4)                 | 29 (44.6)                    | 1       | 19 (32.8)                 | 34 (40.0)                    | 0.481   | 8 (20.5)                  | 21 (37.5)                    | 0.040   |
| HIV infection - no. (%)                | 22 (34.4)                        | 3 (27.3)                            | 0.742   | 10 (22.2)                 | 29 (44.6)                    | 0.025   | 11 (19.0)                 | 24 (28.2)                    | 0.238   | 3 (7.7)                   | 21 (37.5)                    | <0.001  |
| Dysglycaemia status - no. (%)          |                                  |                                     | 0.812   |                           |                              | 0.670   |                           |                              | 0.896   |                           |                              | 0.430   |
| Diabetes                               | 18 (28.1)                        | 4 (36.4)                            |         | 17 (37.8)                 | 22 (33.8)                    |         | 21 (36.2)                 | 22 (25.9)                    |         | 7 (17.9)                  | 16 (28.6)                    |         |
| Prediabetes                            | 24 (37.5)                        | 3 (27.3)                            |         | 10 (22.2)                 | 27 (41.5)                    |         | 17 (29.3)                 | 41 (48.2)                    |         | 18 (46.2)                 | 21 (37.5)                    |         |
| Nomoglycaemia                          | 22 (34.4)                        | 4 (36.4)                            |         | 18 (40.0)                 | 16 (24.6)                    |         | 20 (34.5)                 | 22 (25.9)                    |         | 14 (35.9)                 | 15 (33.9)                    |         |

Table 2 (Continued)

| Characteristics of the TB Contacts | <5 years old (n=100)            |                                    | 5-9 years old (n=142)    |                             | 10-14 years old (n=173)  |                             | 15-18 years old (n=115)  |                             | p value      |              |
|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|
|                                    | Losses in the TB cascade (n=88) | No losses in the TB cascade (n=12) | Losses in the TB cascade | No losses in the TB cascade | Losses in the TB cascade | No losses in the TB cascade | Losses in the TB cascade | No losses in the TB cascade |              |              |
| Positive AFB - no. (%)             | 47 (73.4)                       | 9 (81.8)                           | 32 (71.3)                | 51 (78.5)                   | 50 (80.2)                | 54 (73.3)                   | 36 (92.3)                | 40 (71.4)                   | <b>0.018</b> |              |
| Ca vitres on chest X-ray - no. (%) | 21 (32.8)                       | 5 (44.5)                           | 18 (40.9)                | 23 (34.4)                   | 34 (54.6)                | 34 (41.0)                   | 26 (66.7)                | 26 (47.3)                   | <b>0.038</b> |              |
| DST - no. (%)                      |                                 |                                    | 0.364                    |                             | 0.879                    |                             | 0.392                    |                             | 0.108        |              |
| Sensitive                          | 59 (92.2)                       | 11 (100.0)                         | 41 (91.1)                | 58 (89.2)                   | 51 (81.9)                | 69 (83.1)                   | 37 (94.9)                | 45 (84.9)                   |              |              |
| Rifampicin-isoniazid resistance    | 1 (1.6)                         | 0 (0.0)                            | 0 (0.0)                  | 1 (1.5)                     | 2 (3.4)                  | 3 (3.6)                     | 1 (2.6)                  | 2 (3.8)                     |              |              |
| Rifampicin resistance              | 0 (0.0)                         | 0 (0.0)                            | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                     |              |              |
| Isoniazid resistance               | 4 (6.3)                         | 0 (0.0)                            | 4 (8.9)                  | 6 (9.2)                     | 5 (8.6)                  | 11 (13.3)                   | 1 (2.6)                  | 6 (11.3)                    |              |              |
| Symptoms of TB - no. (%)           |                                 |                                    |                          |                             |                          |                             |                          |                             |              |              |
| Cough                              | 58 (90.6)                       | 11 (100.0)                         | 40 (88.6)                | 59 (90.8)                   | 53 (81.4)                | 82 (96.5)                   | 39 (100.0)               | 54 (96.4)                   | 0.511        |              |
| Fever                              | 49 (76.6)                       | 11 (100.0)                         | 35 (77.8)                | 53 (81.5)                   | 49 (84.5)                | 67 (78.5)                   | 33 (84.0)                | 43 (76.8)                   | 0.438        |              |
| Weight loss                        | 57 (90.5)                       | 11 (100.0)                         | 40 (90.9)                | 61 (93.8)                   | 0.712                    | 50 (81.7)                   | 34 (87.2)                | 51 (91.1)                   | 0.736        |              |
| Fatigue                            | 56 (87.5)                       | 10 (100.0)                         | 38 (84.4)                | 56 (86.2)                   | 0.791                    | 49 (84.5)                   | 31 (79.5)                | 47 (81.9)                   | 0.097        |              |
| Night sweats                       | 42 (65.6)                       | 11 (100.0)                         | 27 (60.0)                | 46 (70.8)                   | <b>0.027</b>             | 41 (71.9)                   | 57 (87.1)                | 29 (74.4)                   | 1            |              |
| Chest pain                         | 46 (71.9)                       | 10 (100.0)                         | 33 (73.3)                | 46 (70.8)                   | 0.832                    | 40 (69.0)                   | 56 (65.9)                | 41 (73.2)                   | 1            |              |
| Persistence of symptoms - no. (%)  |                                 |                                    |                          |                             |                          |                             |                          |                             |              |              |
| Cough                              | 14 (24.1)                       | 1 (9.1)                            | 16 (40.0)                | 12 (20.3)                   | <b>0.042</b>             | 22 (41.5)                   | 22 (26.8)                | 19 (48.7)                   | 16 (29.6)    | <b>0.043</b> |
| Fever                              | 1 (0.0)                         | 0 (0.0)                            | NA                       | 2 (100.0)                   | NA                       | 3 (100.0)                   | 2 (100.0)                | 2 (100.0)                   | NA           |              |
| Weight loss                        | 4 (6.3)                         | 0 (0.0)                            | 4 (8.9)                  | 4 (6.2)                     | 0.714                    | 2 (3.4)                     | 9 (10.6)                 | 2 (3.1)                     | 1            |              |
| Fatigue                            | 10 (18.5)                       | 1 (11.1)                           | 9 (23.7)                 | 16 (27.6)                   | 0.813                    | 13 (24.5)                   | 20 (26.7)                | 14 (26.9)                   | 0.294        |              |
| Night sweats                       | 32 (50.0)                       | 10 (100.0)                         | 22 (48.9)                | 38 (58.5)                   | 0.338                    | 36 (62.1)                   | 42 (49.4)                | 22 (56.4)                   | 0.835        |              |
| Chest pain                         | 4 (7.4)                         | 0 (0.0)                            | 6 (13.6)                 | 6 (10.3)                    | 0.632                    | 8 (15.1)                    | 12 (16.0)                | 3 (9.7)                     | 0.737        |              |

**Table 2: Characteristics of TB contacts and their TB cases according to the age group and losses in the TB cascade.**

Note: Data represent no. (%), except for age and BMI, which is presented as median and interquartile range (IQR). Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test and categorical variables were compared using the Fisher's exact test ( $2 \times 2$  comparisons) and Pearson's chi-square test ( $\chi^2$ ) (other comparisons). Age categories: based on the previous study.<sup>6</sup> Definition of income: monthly money received in the household, categorized in wage on this study. One Brazilian minimum wage was \$2.65/month (The World Bank), the average value in the period (2015-2019). Definition of alcohol consumption: Past or current any consumption of alcohol. Definition of passive smoking: Living with someone who smokes. Definition of illicit drug use: Past or current illicit drug use (marijuana, cocaine, heroin, or crack). Definition of persistence of symptoms: Patients who in the initial evaluation interview (month 0) reported indicated symptom and in the evaluation of visit 2 (month 2) still reported having such symptom. Definition of Porto ethnicity: mixture of European, Black and Amerindian. Other comorbidities: include cancer, kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, allergies and asthma. This information was self-reported for contacts or their parents or legal caregivers. For contact characteristics, all information for children <5 was collected from their parents or legal guardians. The information of the contacts between 5 and 18 years of age was collected from themselves accompanied by their parents or legal caregivers. P-values marked with bold indicate statistical significance. Abbreviations: TB: tuberculosis, yr.: years, BMI: Body Mass Index, AFB: acid-fast bacilli, Drug-susceptibility testing: DST, BCG: Bacille Calmette-Guérin, NA: Not applicable.



**Figure 2.** Cascade in TBI care in contacts of TB cases according to the age group. Losses and drop-outs at each stage of the TBI cascade of care in  $\leq 18$  years old, percentages were calculated among the number of contacts initially identified in (A)  $< 5$  years old (B) 5–9 years old (C) 10–14 years old and (D) 15–18 years old. Age categories: based on the previous study.<sup>3</sup> Percentages were calculated among the number of contacts initially identified.

Abbreviations: TB: tuberculosis, TPT: Tuberculosis preventive treatment.

Considering the percentages of losses at each stage of the TBI cascade of care, we evaluated the types of losses in each age group. We found an alarming result, the total loss was significantly higher (88%) in the group of children  $< 5$  years old compared to children 5–9 (39%), 10–14 (39%) and 15–18 years old (44%) ( $\chi^2 p < 0.001$ ) (Figure 3E). Furthermore, in the  $< 5$ -year-old group, 62% did not initiate the recommended TPT, the highest proportion among the four age groups ( $\chi^2 p = 0.004$ ) (Figure 3E). Contacts  $< 5$ -years-old also more frequently did not perform a second IGRA test (when indicated) (16%) ( $\chi^2 p = 0.01$ ). Children 10–14 years of age had a slightly higher proportion of contacts who did not complete the initiated TPT (18%), but it was not statistically significant ( $\chi^2 p = 0.58$ ). Due to the number in each age group, we did not perform multivariable analyses for each group.

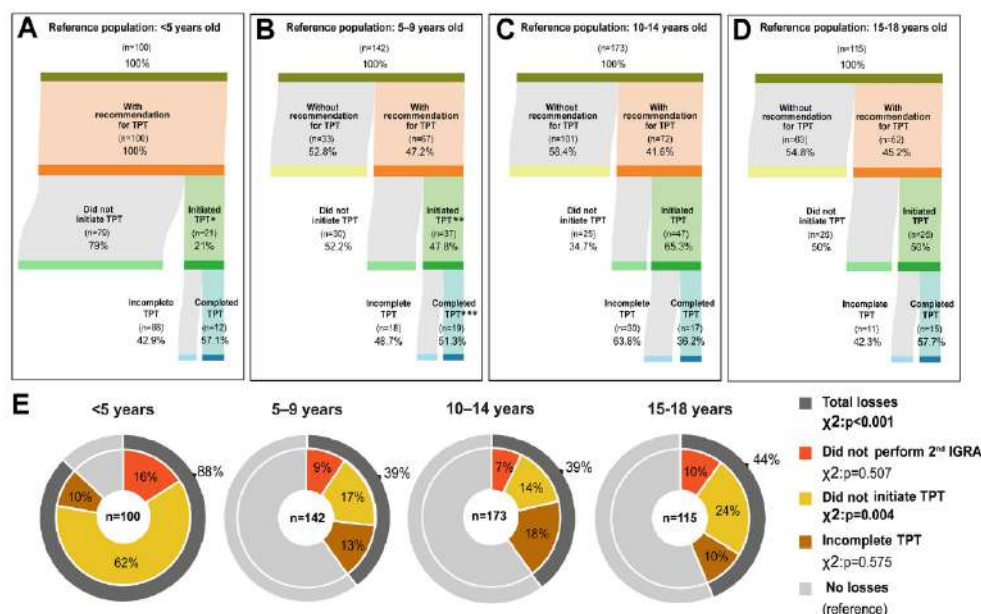
## Discussion

The investigation of close contacts is an important strategy to identify persons with TBI and prevent active TB, which thereby decreases the risk of Mtb transmission. In our cohort of contacts of pulmonary TB index cases, we evaluated losses in the cascade of care among children and adolescents and found a significant loss in the TBI care cascade in children at highest risk of progression to TB—those under 5 years of age (88%). In addition, 62% of these study participants did not initiate TPT, 10% of those who started TPT did not complete the treatment and 16% did not perform the second IGRA test when it was necessary. These findings are of great concern because the greatest focus of screening and tracing of TB contacts should be placed on children during their first 5 years of life, as this is a period of high risk of progression from TBI to active disease.

Indeed, the risk of TB incidence among exposed infants and children is very high, reaching 20% within 2 years of exposure.<sup>7,8</sup>

Many previous studies have described the investigation of contacts in children and adults for TBI and TPT,<sup>8,19,22,23</sup> however we have previously demonstrated that the use of the TBI cascade of care can provide a greater depth of understanding of the dynamics of TBI care and follow-up of contacts of TB index cases.<sup>12,13,17</sup> Using the cascade of TBI care in children and adolescents grouped by age and all  $< 18$  years, we showed that the greatest loss occurred at the stages of recommendation and initiation of TPT. This finding is consistent with other studies that noted important losses during the first steps of the cascade of care,<sup>24</sup> such as the identification of contacts, initiation of the investigation, and starting TPT.<sup>25</sup> Factors such as lack of knowledge about the risks of TBI in children and adolescents, missed visits, and prolonged treatment, was noted in a recent review of the paediatric TB infection cascade of care.<sup>26</sup> In addition, factors related to health care teams, such as lack of knowledge of protocols and personnel turnover, as well as scarce investments in public health policies, substantially affect the success of TPT.

In Brazil, TPT is recommended for Mtb-infected people, identified through tuberculosis skin test (TST) or IGRA, when they are at risk of developing TB, once active TB is excluded.<sup>6,9</sup> Our study revealed an important gap in the indication of TPT in children and adolescents, and 53.2% of those who initiated TPT did not complete treatment. This proportion was higher than those described in two Brazilian cohorts of children and adolescents:<sup>18</sup> the first reported a dropout rate of TPT of approximately 25%, and the second<sup>19</sup> reported a TPT dropout rate of 27.3%. These differences may be due to the classification of age groups in the studies, and to



**Figure 3. Cascade in TBI care in contacts of TB cases according to TPT recommendation and type of losses in the TBI cascade of care according to the age group.** Sankey diagrams display the number of contacts who initiated treatment and those who completed treatment according to the category of TPT recommendation in (A) <5 years old (B) 5–9 years old (C) 10–14 years old and (D) 15–18 years old. Age categories: based on the previous study.<sup>8</sup> Percentages were calculated among the number of contacts initially identified. (E) Distribution of type of losses in the TBI cascade of care (%) by age groups. The comparisons of IGRA results frequencies (%) between the types of losses were made with the chi-square test ( $\chi^2$ ).

\* This group also includes 2 contacts who initiated TPT without recommendation of the RePORT-Brazil medical staff.

\*\* This group includes the 6 contacts who initiated TPT without the recommendation of the RePORT-Brazil medical staff.

\*\*\* This group also includes 2 contacts who initiated TPT without recommendation of the RePORT-Brazil medical staff.

Abbreviations: TB: tuberculosis, TPT: Tuberculosis preventive treatment, IGRA: Interferon-Gamma Release Assays.

which population TPT was recommended, since in Brazil the guidelines for recommending TPT varied over the years.<sup>6,9,16</sup> Of note, our findings were consistent with data from migrant populations in high-income countries, highlighted by a recently published meta-analysis demonstrating that only 52% of migrants (adults and children) testing positive for TBI initiated or completed treatment.<sup>27</sup>

TPT with daily isoniazid for 6 to 9 months has been described as cost-effective in children,<sup>28,29</sup> though, recent systematic reviews have identified important factors affecting the initiation and maintenance of TPT, including fear of stigma, knowledge gaps, poor access to tests for the identification of TBI (TST and IGRA), deficiency in performing chest radiography to identify active TB (before recommending and initiating TPT), the perception of parents or caregivers regarding the risk of TBI, and prolonged treatment regimens.<sup>17,23,26</sup>

Another important result from our study was that the greatest loss in the cascade occurred in children <5 years old; the main component factors a substantial

loss in the cascade were not having performed the 2<sup>nd</sup> IGRA (when negative at baseline) and not having initiated the recommended TPT. This finding is related to what was reported in 2021 by the WHO<sup>3</sup>; there has been slow progress in the detection of paediatric TB in the world, particularly in contacts <5 years old. IGRA testing and initiating and maintaining the TPT require taking children to health centres, which may explain the fear of the caregivers of exposing children to places with increased risk of Mtb infection, with waiting times for care, which are often prolonged due to the poor infrastructure of the health system.<sup>30,31</sup> Additionally, during care of the TB index case, there is often not enough time to correctly explain the importance of ruling out TBI or TPT among contacts.<sup>25,32</sup>

In a previous study, our group showed how the time between the diagnosis of the index TB case and the care of the contact was directly related to completing the care cascade.<sup>13</sup> In the present study, when we assessed the same comparison by age group, we found that among children <5 years-old there was a statistically significant



association between the delay in screening for TB and loss in the care cascade. This result is relevant because there is evidence that the majority of TB cases among contacts are diagnosed during the first 6 months after the diagnosis of the TB index case.<sup>33–35</sup>

Intriguingly, we identified that contacts <18 years old of TB index cases with characteristics such as being female, having persistent cough, and pulmonary cavity disease were independent risk factors for losses in the TBI cascade. To our knowledge, there have been no previous studies describing the relationship of these factors with losses in the TBI cascade of care in contacts. Nevertheless, two of these factors are related to increased risk of *Mtb* transmission to children. Extensive lung disease in the index case, observed on x-ray, has been associated with an increased risk of *Mtb* infection in contacts,<sup>34</sup> and the duration of cough in the TB index case has also been shown to increase the risk of *Mtb* transmission to children.<sup>36</sup> We hypothesize that TB index cases who are caregivers of children and present with more severe clinical disease may be less likely to take their children to health care centres to perform TBI screening and to initiate and complete TPT.

This study had several limitations. First, we use a definition of close contacts that made it likely that some people were at low risk of TB infection, yet the definition had the advantage of casting a wide net of people with TB exposure. Paediatricians did not examine all paediatric close contacts enrolled in RePORT-Brazil. In addition, we did not obtain the type and time of exposure of the contacts to the TB index case, which could have affected the number of contacts with a positive IGRA result. We did not assess the parental relationship between the children and the index case, nor whether a TB index case was the primary caregiver of the contacts. In addition, some associations were significant due to the absence of characteristics in some age groups in the study. Furthermore, due to the number of contacts in each age group, it was not possible to perform multivariable analyses in these groups. Finally, we did not collect psychosocial data on the reasons why families did not continue with the follow-up and treatment of children. Despite these limitations, the findings from our multi-centre, prospective cohort study point to a serious situation in the evaluation and treatment of a population at high risk of developing active TB disease, even in high-quality referral centres for TB treatment.

Children and adolescents living in low-income countries face major barriers to completing TBI investigation and treatment. Our findings of losses in the cascade of care of paediatric and adolescent close TB contacts demonstrate the urgent need for enhanced implementation of public health policies already established to optimize screening, diagnosis and treatment of TBI in paediatric TB contacts, particularly those in the first 5 years of life.

### Contributors

Conceptualization, T.R.S., M.C.F., M.C.S., V.C.R., and B.B.A.; Data verification and curation, M.B.A., M.A-P., and B.B.A.; Investigation, L.S., M.B.A., M.S.R., M.C.F., B.D., J.R.L.S., A.L.K., S.C., V.C.R., T.R.S., M.C.S., and B.B.A.; Formal analysis, M.B.A., M.A-P., and B.B.A.; Funding acquisition, B.D., J.R.L.S., A.L.K., S.C., V.C.R., T.R.S., M.C.S., M.C.F., and B.B.A.; Methodology, L.S., M.B.A., M.A-P., and B.B.A.; Project administration, M.C.F., T.R.S., and B.B.A.; Resources, M.B.A., T.R.S., and B.B.A.; Software, M.B.A., M.A-P., M.C.F., T.R.S., and B.B.A.; Supervision, T.R.S., and B.B.A.; Writing—original draft, L.S., M.B.A., M.A-P., and B.B.A.; Writing—review and editing, all authors.

### Data sharing statement

The data that support the findings of this study will be available upon reasonable request to the corresponding author of the study.

### Declaration of interests

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest. All other authors declare no competing interests.

### Acknowledgments

The study was supported by the Intramural Research Program of the Fundação Oswaldo Cruz (B.B.A.), Intramural Research Program of the Fundação José Silveira (B.B.A., M.S.R.), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) - Secretaria de Ciência e Tecnologia (SCTIE) – Ministério da Saúde (MS), Brazil [25029.000507/2013-07 to V.C.R.], Fogarty International Center and National Institute of Child Health & Human Development of the National Institutes of Health under [Award Number D43 TW009763 through a research scholarship awarded to M.B.A.], and the National Institutes of Allergy and Infectious Diseases [U01-AI069923 to T.R.S., ABS, MBA, BMFN, MSR, AB, ASRM, JGO, VCR, BD, JRLS, ALK, SC, TRS, BBA, and MCS and U01-AI115940 to B.B.A.]. M.B.A. received a fellowship from the Fundação de Amparo à Pesquisa da Bahia (FAPESB). MAP and B.B.D received a fellowship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Finance code: 001). B.B.A., J.R.L.S and A.K. are senior investigators whereas A.B.S. is a PhD fellow from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brazil. J.R.L.S. and A. K are recipients of the Scientist of our State fellowship from Rio de Janeiro Research Council/FAPERJ.

The authors thank the study participants. Thank the teams of clinical, laboratory platforms of RePORT Brazil for logistical support.

### Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.lana.2022.100358.

### References

- Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002152.
- World Health Organization. *Global tuberculosis report*. Geneva: World Health Organization; 2021; 2021.
- World Health Organization. The end TB strategy. 2015. <http://www.who.int/tb/strategy/en/>. Accessed 11 August 2021.
- Pai M, Behr MA, Dowdy D, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16076.
- World Health Organization. Latent tuberculosis infection, 2018.
- Ministério da Saúde do Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. 2018. p. 288.
- Trauer JM, Moyo N, Tay EL, et al. Risk of active tuberculosis in the five years following infection ... 15%? *Chest.* 2016;149(2):516–525.
- Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR. Pediatric TBSC. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet.* 2020;395(10228):973–984.
- Ministério da Saúde do Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2013. p. 288.
- Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International union against tuberculosis committee on prophylaxis. *Bull World Health Organ.* 1982;60(4):555–564.
- World Health Organization. *Roadmap Towards Ending TB in Children and Adolescents*. World Health Organization; 2018.
- Souza AB, Arriaga MB, Amorim G, et al. Determinants of losses in the latent tuberculosis infection cascade of care in Brazil. *BMJ Glob Health.* 2021;6(9):277–283.
- Araujo NCN, Cruz CMS, Arriaga MB, et al. Determinants of losses in the latent tuberculosis cascade of care in Brazil: a retrospective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2020;93:277–283.
- Arriaga MB, Amorim G, Queiroz ATL, et al. Novel stepwise approach to assess representativeness of a large multicenter observational cohort of tuberculosis patients: the example of RePORT Brazil. *Int J Infect Dis.* 2020;103:110–118.
- Loredo C, Cailleaux-Cezar M, Efron A, de Mello FC, Conde MB. Yield of close contact tracing using two different programmatic approaches from tuberculosis index cases: a retrospective quasi-experimental study. *BMC Pulm Med.* 2014;14:133.
- da Saúde do Brasil Ministério. *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. 2019. p. 366.
- Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(11):1269–1278.
- Mendonça AM, Kritski AL, Land MG, Sant'Anna CC. Abandonment of treatment for latent tuberculosis infection and socioeconomic factors in children and adolescents: Rio De Janeiro, Brazil. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154843.
- Wysocki AD, Villa TC, Arakawa T, et al. Latent tuberculosis infection diagnostic and treatment cascade among contacts in primary health care in a city of Sao Paulo State, Brazil: cross-sectional study. *PLoS One.* 2016;11(6):e0155348.
- Lipsitz SR, Fitzmaurice GM, Sinha D, Hevelone N, Giovannucci E, Hu JC. Testing for independence in JxK contingency tables with complex sample survey data. *Biometrics.* 2015;71(3):832–840.
- Gelman A, Hill J. *Data Analysis Using Regression and Multilevel/Hierarchical Models*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511790942>.
- Zelner JL, Murray MB, Becerra MC, et al. Age-specific risks of tuberculosis infection from household and community exposures and opportunities for interventions in a high-burden setting. *Am J Epidemiol.* 2014;180(8):853–861.
- Szkwarko D, Hirsch-Moverman Y, Du Plessis L, Du Preez K, Carr C, Mandalakas AM. Child contact management in high tuberculosis burden countries: a mixed-methods systematic review. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182185.
- Subbaraman R, Nathavitharana RR, Mayer KH, et al. Constructing care cascades for active tuberculosis: a strategy for program monitoring and identifying gaps in quality of care. *PLoS Med.* 2019;16(2):e1002754.
- van Wyk SS, Medley N, Young T, Oliver S. Repairing boundaries along pathways to tuberculosis case detection: a qualitative synthesis of intervention designs. *Health Res Policy Syst.* 2022;20(1):7.
- Campbell JI, Sandora TJ, Haberer JE. A scoping review of paediatric latent tuberculosis infection care cascades: initial steps are lacking. *BMJ Glob Health.* 2021;6(5):e004836.
- Rustage K, Lobe J, Hayward SE, et al. Initiation and completion of treatment for latent tuberculosis infection in migrants globally: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021;1701–1712.
- Velen K, Shingde RV, Ho J, Fox GJ. The effectiveness of contact investigation among contacts of tuberculosis patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2021;58(6):2100266.
- Mandalakas AM, Hesselink AC, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ, Sinanovic E. Modelling the cost-effectiveness of strategies to prevent tuberculosis in child contacts in a high-burden setting. *Thorax.* 2013;68(3):247–255.
- Chiang SS, Roche S, Contreras C, et al. Barriers to the treatment of childhood tuberculosis infection and tuberculosis disease: a qualitative study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(2):154–160.
- Biermann O, Lonnroth K, Caws M, Viney K. Factors influencing active tuberculosis case-finding policy development and implementation: a scoping review. *BMJ Open.* 2019;9(12):e031284.
- Gattamanchi A, Miller CR, Tapley A, et al. Health worker perspectives on barriers to delivery of routine tuberculosis diagnostic evaluation services in Uganda: a qualitative study to guide clinic-based interventions. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:10.
- Fox GJ, Nhung NV, Sy DN, et al. Household-contact investigation for detection of tuberculosis in Vietnam. *N Engl J Med.* 2018;378(3):221–229.
- Gessner BD, Weiss NS, Nolan CM. Risk factors for pediatric tuberculosis infection and disease after household exposure to adult index cases in Alaska. *J Pediatr.* 1998;132(3 Pt 1):509–513.
- Gashu Z, Jerene D, Ensermu M, et al. The yield of community-based "retrospective" tuberculosis contact investigation in a high burden setting in Ethiopia. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160514.
- Lienhardt C, Sillah J, Fielding K, et al. Risk factors for tuberculosis infection in children in contact with infectious tuberculosis cases in the Gambia, West Africa. *Pediatrics.* 2003;111(5 Pt 1):e608–e614.

## 5. LIMITAÇÕES

Nosso estudo possui várias limitações, pois trabalhamos com uma coorte em cinco centros de pesquisa de referência, mas sob condições de pesquisa. Assim, os resultados podem não ser aplicados para todos os contatos próximos de casos índice de TB na rotina clínica e laboratorial. Além disso, os contatos foram de casos de TB confirmados por cultura que também se inscreveram na coorte observacional RePORT-Brasil, podendo gerar um problema de representatividade da coorte do estudo e de aplicação prática dos achados. Outra limitação diz respeito a baixa porcentagem de contatos com HIV e analfabetismo na população do estudo, que poderia ter levado a estimativas possivelmente menos precisas com os nossos achados.

Em relação ao estudo com população pediátrica, esse não era o nosso foco inicialmente, tanto que dentro dos centros de referência, os pacientes não foram examinados por pediatras, o que poderia ter gerado uma caracterização mais detalhada de nossa coorte. No entanto, os indivíduos foram avaliados como parte do protocolo de pesquisa, da mesma forma que os adultos e isso reproduziu os nossos achados na coorte inicial. Além disso, não avaliamos a relação parental entre as crianças e seus casos-índice, nem se um caso-índice de TB era o principal cuidador de seus contatos. Adicionalmente, não foi utilizado a prova tuberculínica (PT) de forma sistemática, devido à indisponibilidade do reagente do teste em vários centros de saúde brasileiros na época do estudo. Vale ressaltar que atualmente a OMS e as diretrizes brasileiras recomendam o PT ou IGRA como equivalentes para avaliação de IT. Por fim, a ausência de dados psicossociais sobre os motivos pelos quais as famílias não deram continuidade ao acompanhamento e tratamento das crianças, bem como o acompanhamento dos contatos, que poderiam ter completado a TPT em outro lugar.

Independentemente de tais limitações, os achados de nosso estudo de coorte prospectivo multicêntrico apontam para uma situação grave no acompanhamento de uma população com alto risco de desenvolver TB ativa, mesmo em unidades de referência e de alta qualidade para tratamento de TB.

## 6. PERSPECTIVAS

Estima-se que um quarto da população mundial esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Nos últimos anos a OMS vem enfatizando a necessidade de identificação, diagnóstico e do tratamento precoce da IT como estratégias eficazes para o controle da TB em crianças e adultos em todo o mundo. Assim, avaliamos a cascata de cuidados entre contatos de TB para identificar os fatores associados as perdas em cada etapa da cascata de cuidados.

O nosso estudo confirmou que as principais perdas da cascata de cuidado de IT no Brasil estão nas fases iniciais como foi relatado para os países subdesenvolvidos, indicando onde as ações de saúde pública podem atuar no objetivo de melhorias das estratégias de avaliação da IT do ponto de vista local, regional e nacional.

Outro achado, foi no grupo de crianças menores de anos, grupo com alto risco de progressão de IT para doença ativa. Esse achado reforça necessidade de priorização da avaliação de IT e sensibilização das equipes para o início da TPT, bem como trabalhar na adesão para que as crianças consigam finalizar o esquema terapêutico, diminuindo a chances de evoluir para um quadro de TB ativa.

## 7. CONCLUSÃO

Em nosso estudo, houve perdas em todos os estágios da cascata de cuidados da IT, principalmente antes da visita ao ambulatório, quando os contatos identificados pelos casos-índice de TB não compareciam para avaliação, consistente com estudos anteriores.

Constatamos que a infecção por HIV, o analfabetismo, a baixa renda e a raça negra ou parda foram independentemente associadas a perdas cumulativas em etapa da cascata de cuidados da IT. Observamos que todos esses fatores estão relacionados ao baixo nível socioeconômico, fato que dá relevância aos fatores sociais no cuidado da TB, e já observado anteriormente em diferentes estudos.

Assim como os fatores relacionados às perdas na cascata de cuidados da IT também são os mesmos associados ao aumento do risco de TB (fatores que prejudicam a defesa do hospedeiro contra a infecção e doença por TB, como infecção pelo HIV e o baixo nível socioeconômico).

Os achados da coorte pediátrica levantam uma grande preocupação sobre a necessidade urgente de políticas públicas de saúde aprimoradas para otimizar o rastreamento, diagnóstico e tratamento e, principalmente, o monitoramento dos contatos menores de cinco anos. Esses resultados reforçam a necessidade de considerar os determinantes sociais no desenvolvimento de políticas públicas de saúde no Brasil para um cenário de controle e eliminação da TB. Sendo assim, avaliar todas as perdas na cascata assistencial da IT e dos fatores associados foi um passo importante para o controle e erradicação da TB.

## 8. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). WHO operational handbook on tuberculosis (Module 1 – Prevention): Tuberculosis preventive treatment. Geneva; 2020.
2. Organization WH. WHO TB burden report 2018. Vol. 63, World Health Organization. 2018. 476 p.
3. World Health Organization. WHO | WHO End TB Strategy. World Health Organization. 2015.
4. Colangeli R, Gupta A, Vinhas SA, Chippada Venkata UD, Kim S, Grady C, et al. Mycobacterium tuberculosis progresses through two phases of latent infection in humans. Nat Commun. 2020;11(1):1–10.
5. Colangeli R, Gupta A, Vinhas SA, Chippada Venkata UD, Kim S, Grady C, et al. Mycobacterium tuberculosis progresses through two phases of latent infection in humans. Nat Commun. 2020;11(1):1–10.
6. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil 2 ed. 2019.
7. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2018. Geneva; 2018.
8. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021, 2021.
9. World Health Organization. WHO | WHO End TB Strategy. World Health Organization. 2015.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de Tuberculose. Brasília: ISSN: 9352-78642, 2022.
11. Ferri A, Aguiar B, Wilhelm CM, Schmidt D, Fussieger F, Picoli SU. Diagnóstico da tuberculose: uma revisão. Rev Lib. 2014;15(24):105–212.
12. Maria S, Diniz C, Ao A, Tuberculose DDE. Acesso ao diagnóstico de tuberculose pulmonar no cotidiano dos trabalhadores de saúde da atenção básica. Universidade de Minas Gerais. Available from: [http://www.enf.ufmg.br/site\\_novo/modules/mastop\\_publish/files/files\\_4e426bd66b214.pdf](http://www.enf.ufmg.br/site_novo/modules/mastop_publish/files/files_4e426bd66b214.pdf). 2011;
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Tratamento Diretamente Observado (TDO) da Tuberculose na Atenção Básica. 2011.
14. Lyon SM, Rossman MD. Pulmonary Tuberculosis. Microbiol Spectr. 2017;1–13.
15. Bombarda S, FIGUEIREDO CM, FUNARI MBDG, SOARES JÚNIOR J, SEISCENTO M, TERRA FILHO M. Imagem em tuberculose pulmonar. Jornal de Pneumologia. 2001;27(6):329–40.

16. Brasil. Manual de recomendações. 2011. 288 p.
17. Mathema B, Andrews JR, Cohen T, Borgdorff MW, Behr M, Glynn JR, et al. Drivers of Tuberculosis Transmission. *Journal of Infectious Diseases*. 2017;216(Suppl 6):S644–53.
18. Pai M, Riley LW, Jr JMC. Interferon- $\gamma$  assays in the immunodiagnosis of tuberculosis : a systematic review. *The Lancet*. 2004;4(December):761–76.
19. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016;13(10):1–13.
20. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2.
21. Pai M, Behr M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection and Interferon-Gamma Release Assays. *Microbiol Spectr*. 2016;
22. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *The Lancet*. 2019;393(10181):1642–56.
23. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2.
24. Calder KM, Horwitz MA. Identification of iron-regulated proteins of Mycobacterium tuberculosis and cloning of tandem genes encoding a low iron-induced protein and a metal transporting ATPase with similarities to two-component metal transport systems. *Microb Pathog*. 1998;24(3):133–43.
25. Barnes DS. Historical Perspectives on the Etiology of Tuberculosis. *Clin Perinatol*. 2000;33(2):431–40.
26. Bange FC, Brown AM, Jacobs WR. Leucine auxotrophy restricts growth of Mycobacterium bovis BCG in macrophages. *Infect Immun*. 1996;64(5):1794–9.
27. Barry CE. Preclinical candidates and targets for tuberculosis therapy. *Current Opinion in Investigational Drugs*. 2001;2(2):198–201.
28. Chan, John; Xing, Yun; Magliozzo, Richard S; Barry RB. Killing of Virulent Mycobacterium tuberculosis by Reactive Nitrogen Intermediates Produced by Activated Murine Macrophages. *Medicine and biology*. 1992;175(4):1111–22.
29. McDonough KA, Kress Y, Bloom BR. The interaction of Mycobacterium tuberculosis with macrophages: A study of phagolysosome fusion. *Infect Agents Dis*. 1993;2(4):232–5.
30. J.D. M, K.H. ZUB, E.J. ME, A. M, B. C, W.T. C, et al. Persistence of Mycobacterium tuberculosis in macrophages and mice requires the glyoxylate shunt enzyme isocitrate lyase. *Nature*. 2000;406:735.
31. BRASIL M da S. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis no Brasil. Ministério da Saúde. 2018.

32. Dutta NK, Karakousis PC. Latent Tuberculosis Infection: Myths, Models, and Molecular Mechanisms. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2014;78(3):343–71.
33. Sester M, Van Leth F, Bruchfeld J, Bumbacea D, Cirillo DM, Dilektasli AG, et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients: A TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(10):1168–76.
34. Petruccioli E, Scriba TJ, Petrone L, Hatherill M, Cirillo DM, Joosten SA, et al. Correlates of tuberculosis risk: Predictive biomarkers for progression to active tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 2016;48(6):1751–63.
35. Brasil. Manual de recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde. 2019.
36. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis Treatment. Who. 2019.
37. Brasil. Manual de recomendações. 2011. 288 p.
38. BH C de IU. Tuberculose Pulmonar. Sessões Clínicas. 2015;1–33.
39. Ruffino-Netto A, Kritski AL, Teixeira EG, Loredó CC dos S, Souza DN de, Trajman A. Influência do tamanho do frasco de tuberculina nos resultados da prova tuberculínica TT - Influence of vial size on the results of the tuberculin test. *J Bras Pneumol*. 2005;
40. Howard TP. Reading the Tuberculin Skin Test. *Arch Intern Med*. 1988;148(11):2457.
41. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Vernon A. Guidelines for Using the QuantiFERON® -TB Gold Test for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States Linked references are available on JSTOR for this article : Guidelines for Using the QuantiFERON® -TB Gold Test for Detecting Mycobact. 2016;(Cdc).
42. Howard TP. Reading the Tuberculin Skin Test. *Arch Intern Med*. 1988;148(11):2457.
43. Teixeira HC, Abramo C, Munk ME. Diagnóstico imunológico da tuberculose: Problemas e estratégias para o sucesso. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2007;33(3):323–34.
44. Menzies D, Pai M, Zwerling A. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*. 2008;149(3):177–84.
45. Ruffino-Netto A. Interpretação da prova tuberculínica. *Revista de Saude Publica*. 2006.
46. Arend SM, Geluk A, Van Meijgaarden KE, Van Dissel JT, Theisen M, Andersen P, et al. Antigenic equivalence of human T-cell responses to Mycobacterium tuberculosis-specific RD1-encoded protein antigens ESAT-6 and culture filtrate



- protein 10 and to mixtures of synthetic peptides. *Infect Immun.* 2000;68(6):3314–21.
47. Harboe M, Oettinger T, Wiker HG, Rosenkrands I, Andersen P. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect Immun.* 1996;64(1):16–22.
  48. Lalvani A, Pareek M. Interferon gamma release assays: principles and practice. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica.* 2010.
  49. Theel ES, Hilgart H, Breen-Lyles M, McCoy K, Flury R, Breeher LE, et al. Comparison of the QuantiFERON-TB gold plus and QuantiFERON-TB gold in-tube interferon gamma release assays in patients at risk for tuberculosis and in health care workers. *J Clin Microbiol.* 2018;
  50. Chien JY, Chiang HT, Lu MC, Ko WC, Yu CJ, Chen YH, et al. QuantiFERON-TB gold plus is a more sensitive screening tool than QuantiFERON-TB gold in-tube for latent tuberculosis infection among older adults in long-term care facilities. *J Clin Microbiol.* 2018;
  51. Theel ES, Hilgart H, Breen-Lyles M, McCoy K, Flury R, Breeher LE, et al. Comparison of the QuantiFERON-TB gold plus and QuantiFERON-TB gold in-tube interferon gamma release assays in patients at risk for tuberculosis and in health care workers. *J Clin Microbiol.* 2018;
  52. Person AK, Pettit AC, Sterling TR. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Curr Respir Care Rep.* 2013;2(4):199–207.
  53. Chen J, Zhang R, Wang J, Liu L, Zheng Y, Shen Y, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(10).
  54. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
  55. Saúde M da. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. [Internet]. Available from: [www.saude.gov.br/](http://www.saude.gov.br/)
  56. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Nota Informativa N° 5/2021-CGDR/.DCCI/SVS/MS. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
  57. Mulder C, Klinkenberg E, Manissero D. Effectiveness of tuberculosis contact tracing among migrants and the foreign-born population. *Euro Surveill* [Internet]. 2009 Mar 19;14(11). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19317977>

58. Greenberg AE, Hader SL, Masur H, Young AT, Skillicorn J, Dieffenbach CW. Fighting HIV/AIDS in Washington, D.C. *Health Aff (Millwood)*. 28(6):1677–87.
59. Sidibé M, Loures L, Samb B. The UNAIDS 90-90-90 target: a clear choice for ending AIDS and for sustainable health and development. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):21133.
60. Subbaraman R, Nathavitharana RR, Satyanarayana S, Pai M, Thomas BE, Chadha VK, et al. The Tuberculosis Cascade of Care in India's Public Sector: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Med*. 2016 Oct;13(10):e1002149.
61. Reid MJA, Goosby E. Lessons learned from the HIV care cascade can help End TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(3):245–6.
62. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis [Internet]*. 2016 Nov;16(11):1269–78. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147330991630216X>
63. Araújo NCN, Cruz CMS, Arriaga MB, Cubillos-Angulo JM, Rocha MS, Silveira-Mattos PS, et al. Determinants of losses in the latent tuberculosis cascade of care in Brazil: A retrospective cohort study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Apr 1;93:277–83.
64. Salame FM, Ferreira MD, Belo MT, Teixeira EG, Cordeiro-Santos M, Ximenes RA, et al. Knowledge about tuberculosis transmission and prevention and perceptions of health service utilization among index cases and contacts in Brazil: Understanding losses in the latent tuberculosis cascade of care. *PLoS One*. 2017 Sep 1;12(9).

## 9. APÊNDICES E ANEXOS

### 9.1. Equipe de trabalho

| Seq | Nome                              | Categoria/<br>Função          | Instituição     |
|-----|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| 01  | Alexandra Brito de Souza          | Aluna de<br>Doutorado         | FMT-HVD         |
| 02  | Marcelo Cordeiro dos Santos       | Pesquisador /<br>Orientador   | UEA/FMT-HVD     |
| 03  | Bruno Bezerril                    | Pesquisador /<br>Coorientador | IBIT/FIOCRUZ-BA |
| 04  | Aline Benjamin                    | Colaboradora                  | INI/FIOCRUZ     |
| 05  | Amanda Araújo Costa               | Colaboradora                  | FMT-HVD         |
| 06  | Amanda Lia                        | Colaboradora                  | FMT-HVD         |
| 07  | Antônio Carlos Campos de Carvalho | Colaborador                   | DECIT/MS        |
| 08  | Ayane Santos                      | Colaboradora                  | FMT-HVD         |
| 09  | Betina Durovni                    | Colaboradora                  | SEMSA/RJ        |
| 10  | Brenda Karoline Carvalho          | Colaboradora                  | FMT-HVD         |
| 11  | Catherine McGowan                 | Colaboradora                  | VANDERBILT      |
| 12  | Izabella Safe                     | Colaboradora                  | FMT-HVD         |
| 13  | Jaqueline Silva de Jesus          | Colaboradora                  | FMT-HVD         |
| 14  | José Roberto Lapa e Silva         | Colaborador                   | UFRJ            |
| 15  | Karlos Diogo de Melo Chalegre     | Colaborador                   | DECIT/MS        |
| 16  | Maria Cristina Lourenço           | Colaboradora                  | INI/FIOCRUZ     |
| 17  | Marina Cruvinel Figueiredo        | Colaboradora                  | VANDERBILT      |
| 18  | Melanie C. Bacon                  | Colaboradora                  | NIH             |
| 19  | Peter Kim                         | Colaborador                   | NIH             |
| 20  | Solange Cavalcante                | Colaboradora                  | SEMSA/RJ        |

|    |                  |              |             |
|----|------------------|--------------|-------------|
| 21 | Stephany Duda,   | Colaboradora | VANDERBILT  |
| 22 | Timothy Sterling | Colaborador  | VANDERBILT  |
| 23 | Valéria Rolla    | Colaboradora | INI/FIOCRUZ |

## 9.2. Parecer Consubstanciado dos Comitês de Ética em Pesquisa

### 9.2.1. Parecer de Aprovação do Projeto na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)

FUNDAÇÃO DE MEDICINA  
TROPICAL "DOUTOR HEITOR  
VIEIRA DOURADO"



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Pesquisa Regional Prospectiva e Observacional em Tuberculose no Brasil (RePORT-Brasil)

**Pesquisador:** Marcelo Cordeiro dos Santos

**Área Temática:**

**Versão:** 13

**CAAE:** 25102414.3.2004.0005

**Instituição Proponente:** Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/IMT/AM

**Patrocinador Principal:** Ministério da Saúde  
National Institute of Allergy and Infectious Diseases

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.410.947

##### Apresentação do Projeto:

A Emenda 11 de 19jan2022 e seus respectivos termos de consentimento e assentimento foram recentemente aprovados, em 15fev22.

Entretanto, após minuciosa revisão do protocolo e, especialmente, dos termos, os pesquisadores enviaram nova Emenda contemplando correções e melhor escrita dos documentos. Os termos (TCLEs e TALEs) sofreram alterações na redação para uma melhor leitura, não acrescentando nenhuma nova informação além das modificações feitas pela Emenda E11, aprovada pelo CEP do centro coordenador em 14/02/2022.

Os objetivos, riscos, benefícios e direitos dos participantes não foram alterados.

Assim, encaminha-se a este Comitê de Ética em Pesquisa o protocolo RePORT-Brasil, Emenda 12 de 15fev2022, bem como os TCLEs e TALEs que foram alterados, todos comparados à versão mais recentemente aprovadas, de 19jan22.

estas alterações foram aprovadas pelo CEP do centro coordenador em 16/03/22.

**Endereço:** Av. Pedro Teixeira, 25

**Bairro:** D. Pedro I

**CEP:** 69.040-000

**UF:** AM

**Município:** MANAUS

**Telefone:** (92)2127-3572

**Fax:** (92)2127-3572

**E-mail:** cep@fmt.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA  
TROPICAL "DOUTOR HEITOR  
VIEIRA DOURADO"



Continuação do Parecer: 5.410.947

**Objetivo da Pesquisa:**

sem alteração.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

sem alteração.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

não se aplica.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos apresentados estão de acordo.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto acima, recomendo a APROVAÇÃO da emenda na forma apresentada, salvo melhor juízo.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

A presente Notificação do Centro Participante – 10- Versão 13 está APROVADA e os interessados ficam informados de dar continuidade em apresentar a este CEP os relatórios parciais e final do estudo, conforme prevê a Resolução CNS nº 466/2012, utilizando o formulário de Roteiro para Relatório Parcial/Final de estudos clínicos Unicêntricos e Multicêntricos, proposto pela CONEP em nossa home page.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento  | Arquivo   | Postagem               | Autor                    | Situação |
|---|---|------------------------|--------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1914577_E11.pdf                                | 04/05/2022<br>11:41:39 |                          | Aceito   |
| Folha de Rosto  | folhaDeRosto_Report_fase_2_assinado.pdf                               | 04/05/2022<br>11:37:17 | Alexandra Brito de Souza | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 6_Report_TALE_CoorteB_V7_6_17_anos_15fev2022_limpa_FMT.docx           | 04/05/2022<br>11:35:44 | Alexandra Brito de Souza | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 6_Report_TALE_CoorteB_V7_6_17_anos_15fev2022_alt_controladas_FMT.docx | 04/05/2022<br>11:35:35 | Alexandra Brito de Souza | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 5_Report_TCLE_Responsvel_CoorteB_V7_15fev2022_limpa_FMT.docx          | 04/05/2022<br>11:35:24 | Alexandra Brito de Souza | Aceito   |

**Endereço:** Av. Pedro Teixeira, 25

**Bairro:** D. Pedro I

**CEP:** 69.040-000

**UF:** AM

**Município:** MANAUS

**Telefone:** (92)2127-3572

**Fax:** (92)2127-3572

**E-mail:** cep@fmt.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA  
TROPICAL "DOUTOR HEITOR  
VIEIRA DOURADO"



Continuação do Parecer: 5.410.947

|   |  |                     |                          |        |
|---|--|---------------------|--------------------------|--------|
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 5_Report_TCLE_Responsvel_CoorteB_V7_15fev2022_alt_controladas_FMT.docx             | 04/05/2022 11:35:11 | Alexandra Brito de Souza | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 4_Report_TCLE_CoorteB_V8_15fev2022_limpa_FMT.docx                                  | 04/05/2022 11:35:01 | Alexandra Brito de Souza | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 4_Report_TCLE_CoorteB_V8_15fev2022_alt_controladas_FMT.docx                        | 04/05/2022 11:34:51 | Alexandra Brito de Souza | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 3_Report_TALE_CoorteA_V7_Assentimento_6_17_anos_15fev2022_limpa_FMT.docx           | 04/05/2022 11:34:40 | Alexandra Brito de Souza | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 3_Report_TALE_CoorteA_V7_Assentimento_6_17_anos_15fev2022_alt_controladas_FMT.docx | 04/05/2022 11:34:17 | Alexandra Brito de Souza | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 2_Report_TCLE_CoorteA_V8_Responsaveis_15fev2022_limpa_FMT.docx                     | 04/05/2022 11:34:03 | Alexandra Brito de Souza | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 2_Report_TCLE_CoorteA_V8_Responsaveis_15fev2022_alt_controladas_FMT.docx           | 04/05/2022 11:33:51 | Alexandra Brito de Souza | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 1_Report_TCLE_CoorteA_V10_15fev2022_limpa_FMT.doc                                  | 04/05/2022 11:33:37 | Alexandra Brito de Souza | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 1_Report_TCLE_CoorteA_V10_15fev2022_alt_controladas_FMT.doc                        | 04/05/2022 11:33:21 | Alexandra Brito de Souza | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Report_Protocolo_Emenda12_15fev22_controlado.pdf                                   | 18/02/2022 12:21:18 | Aline Benjamin           | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Report_Protocolo_Emenda12_15fev22.pdf  | 18/02/2022 12:21:05 | Aline Benjamin           | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Endereço:** Av. Pedro Teixeira, 25

**Bairro:** D. Pedro I

**CEP:** 69.040-000

**UF:** AM

**Município:** MANAUS

**Telefone:** (92)2127-3572

**Fax:** (92)2127-3572

**E-mail:** cep@fmt.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA  
TROPICAL "DOUTOR HEITOR  
VIEIRA DOURADO"



Continuação do Parecer: 5.410.947

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

MANAUS, 16 de Maio de 2022

---

Assinado por:  
**Marilaine Martins**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Av. Pedro Teixeira, 25

**Bairro:** D. Pedro I

**CEP:** 69.040-000

**UF:** AM

**Município:** MANAUS

**Telefone:** (92)2127-3572

**Fax:** (92)2127-3572

**E-mail:** cep@fmt.am.gov.br



## 9.2.2. Parecer de Aprovação do Projeto na Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy (UNIGRANRIO)

UNIVERSIDADE DO GRANDE  
RIO PROFESSOR JOSÉ DE  
SOUZA HERDY - UNIGRANRIO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Pesquisa Regional Prospectiva e Observacional em Tuberculose no Brasil (RePORT-Brasil)

**Pesquisador:** Afranio Lineu Kritski

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 25102414.3.2007.5283

**Instituição Proponente:** Secretaria de Saúde de Duque de Caxias

**Patrocinador Principal:** Ministério da Saúde  
National Institute of Allergy and Infectious Diseases

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.438.162

#### Apresentação do Projeto:

Pesquisa Regional Prospectiva e Observacional em Tuberculose no Brasil (RePORT-Brasil) que já foi anteriormente aprovada por este comitê e que precisou de revisar e alterar a Emenda 12 de 15/02/2022 bem como os TCLEs e TALEs.

#### Objetivo da Pesquisa:

Não se aplica

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Em Jan/22 a Emenda 11 desse projeto foi apresentado a este CEP e seus respectivos termos de consentimento e assentimento foram aprovados, em 15/fev/22 no centro coordenador. Entretanto, após minuciosa revisão do protocolo e especialmente, dos termos, foi enviado nova Emenda contemplando correções e melhor escrita dos documentos. Assim, encaminhamos a este Comitê de Ética em Pesquisa o protocolo RePORTBrasil, Emenda 12 de 15/fev/2022, bem como os TCLEs e TALEs que foram alterados, todos comparados à versão mais recentemente aprovadas no centro coordenador, de 19/jan/22.

**Endereço:** Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160  
**Bairro:** 25 de Agosto **CEP:** 25.071-202  
**UF:** RJ **Município:** DUQUE DE CAXIAS  
**Telefone:** (21)2672-7733 **Fax:** (21)2672-7733 **E-mail:** cep@unigranrio.com.br

**UNIVERSIDADE DO GRANDE  
RIO PROFESSOR JOSÉ DE  
SOUZA HERDY - UNIGRANRIO**



Continuação do Parecer: 5.438.162

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não se aplica.

**Recomendações:**

Aprovação da nova Emenda que abrange adequações dos TCLEs e TALEs.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Todos os documentos estão em conformidade com os critérios éticos.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento  | Arquivo  | Postagem               | Autor                            | Situação |
|---|--|------------------------|----------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1914578_E11.pdf                                     | 23/04/2022<br>09:19:21 |                                  | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 6_Report_TALE_CoorteB_V7_Assentimento_6_17_anos_15fev22_CMS_limpo.pdf      | 23/04/2022<br>09:15:56 | Adriana da Silva Rezende Moreira | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 6_Report_TALE_CoorteB_V7_Assentimento_6_17_anos_15fev22_CMS_controlado.pdf | 23/04/2022<br>09:15:49 | Adriana da Silva Rezende Moreira | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 5_Report_TALE_CoorteA_V7_Assentimento_6_17_anos_15fev22_CMS_limpo.pdf      | 23/04/2022<br>09:15:41 | Adriana da Silva Rezende Moreira | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 5_Report_TALE_CoorteA_V7_Assentimento_6_17_anos_15fev22_CMS_controlado.pdf | 23/04/2022<br>09:15:34 | Adriana da Silva Rezende Moreira | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 4_Report_TCLE_CoorteB_Responsavel_V7_15fev22_CMS_limpo.pdf                 | 23/04/2022<br>09:15:16 | Adriana da Silva Rezende Moreira | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 4_Report_TCLE_CoorteB_Responsavel_V7_15fev22_CMS_controlado.pdf            | 23/04/2022<br>09:15:09 | Adriana da Silva Rezende Moreira | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 3_Report_TCLE_CoorteA_V8_Responsaveis_15fev22_CMS_limpo.pdf                | 23/04/2022<br>09:15:03 | Adriana da Silva Rezende Moreira | Aceito   |

**Endereço:** Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160

**Bairro:** 25 de Agosto

**CEP:** 25.071-202

**UF:** RJ

**Município:** DUQUE DE CAXIAS

**Telefone:** (21)2672-7733

**Fax:** (21)2672-7733

**E-mail:** cep@unigranrio.com.br

**UNIVERSIDADE DO GRANDE  
RIO PROFESSOR JOSÉ DE  
SOUZA HERDY - UNIGRANRIO**



Continuação do Parecer: 5.438.162

|   |  |                        |                                  |        |
|---|--|------------------------|----------------------------------|--------|
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 3_Report_TCLE_CoorA_V8_Responsaveis_15fev22_CMS_controlado.pdf | 23/04/2022<br>09:14:53 | Adriana da Silva Rezende Moreira | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 2_Report_TCLE_CoorB_V8_15fev22_CMS_limpo.pdf                   | 23/04/2022<br>09:14:21 | Adriana da Silva Rezende Moreira | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 2_Report_TCLE_CoorB_V8_15fev22_CMS_controlado.pdf              | 23/04/2022<br>09:14:12 | Adriana da Silva Rezende Moreira | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 1_Report_TCLE_CoorA_V10_15fev22_CMS_limpo.pdf                  | 23/04/2022<br>09:14:05 | Adriana da Silva Rezende Moreira | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 1_Report_TCLE_CoorA_V10_15fev22_CMS_controlado.pdf             | 23/04/2022<br>09:13:49 | Adriana da Silva Rezende Moreira | Aceito |
| Outros  | Report_Carta_Encaminhamento_Emenda 12_15fev22.pdf              | 23/04/2022<br>09:13:36 | Adriana da Silva Rezende Moreira | Aceito |
| Folha de Rosto  | Folha_de_Rosto_Assinada_E11_assinada_submissao.pdf             | 23/04/2022<br>09:13:13 | Adriana da Silva Rezende Moreira | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Report_Protocolo_Emenda12_15fev22_controlado.pdf               | 18/02/2022<br>12:21:18 | Aline Benjamin                   | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Report_Protocolo_Emenda12_15fev22.pdf                          | 18/02/2022<br>12:21:05 | Aline Benjamin                   | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

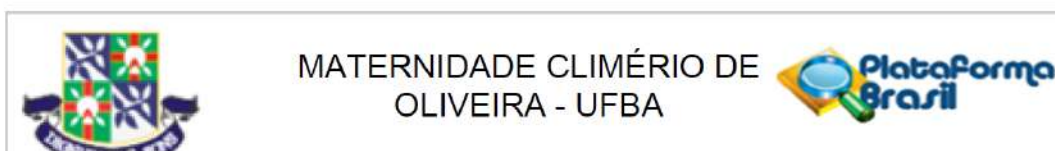
Não

DUQUE DE CAXIAS, 30 de Maio de 2022

Assinado por:  
**SERGIAN VIANNA CARDOZO**  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160  
Bairro: 25 de Agosto CEP: 25.071-202  
UF: RJ Município: DUQUE DE CAXIAS  
Telefone: (21)2672-7733 Fax: (21)2672-7733 E-mail: cep@unigranrio.com.br

### 9.2.3. Parecer de Aprovação do Projeto na Maternidade Climério de Oliveira, Universidade Federal da Bahia (UFBA)



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Pesquisa Regional Prospectiva e Observacional em Tuberculose no Brasil (RePORT-Brasil)

**Pesquisador:** Bruno de Bezerril Andrade

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 25102414.3.2009.5543

**Instituição Proponente:** Fundação José Silveira

**Patrocinador Principal:** Ministério da Saúde  
National Institute of Allergy and Infectious Diseases

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.328.467

##### Apresentação do Projeto:

O investigador solicita emenda ao protocolo para correção de termos no TCLE e TALEs. Sem impacto de risco.

ADEQUADO

##### Objetivo da Pesquisa:

NÃO MUDAM.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

NÃO MUDAM.

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

VER ACIMA

##### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLES E TALEs - Mudanças adequadas.

##### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

##### Considerações Finais a critério do CEP:

**Endereço:** Rua do Limoeiro, 137

**Bairro:** Nazaré

**CEP:** 40.055-150

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3283-9275

**Fax:** (71)3283-9210

**E-mail:** cepmco@ufba.br



MATERNIDADE CLIMÉRIO DE  
OLIVEIRA - UFBA



Continuação do Parecer: 5.328.467

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento  | Arquivo   | Postagem               | Autor                | Situação |
|---|---|------------------------|----------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1914579_E11.pdf                      | 31/03/2022<br>16:21:11 |                      | Aceito   |
| Folha de Rosto  | Folha_de_rosto.pdf  | 31/03/2022<br>16:19:27 | Michael Santos Rocha | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 6_Report_TALE_CoorteB_V7_6_17_ano_s_15fev22_limpa.pdf       | 31/03/2022<br>16:16:40 | Michael Santos Rocha | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 6_Report_TALE_CoorteB_V7_6_17_ano_s_15fev22_limpa.docx      | 31/03/2022<br>16:16:30 | Michael Santos Rocha | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 6_Report_TALE_CoorteB_V7_6_17_ano_s_15fev22_controlado.pdf  | 31/03/2022<br>16:16:21 | Michael Santos Rocha | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 6_Report_TALE_CoorteB_V7_6_17_ano_s_15fev22_controlado.docx | 31/03/2022<br>16:16:12 | Michael Santos Rocha | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 5_Report_TCLE_CoorteB_V8_15fev22_limpa.pdf                  | 31/03/2022<br>16:15:55 | Michael Santos Rocha | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 5_Report_TCLE_CoorteB_V8_15fev22_limpa.docx                 | 31/03/2022<br>16:15:44 | Michael Santos Rocha | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 5_Report_TCLE_CoorteB_V8_15fev22_controlado.pdf             | 31/03/2022<br>16:15:01 | Michael Santos Rocha | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 5_Report_TCLE_CoorteB_V8_15fev22_controlado.docx            | 31/03/2022<br>16:14:34 | Michael Santos Rocha | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 4_Report_TCLE_Responsavel_CoorteB_V7_15fev22_limpo.pdf      | 31/03/2022<br>16:14:25 | Michael Santos Rocha | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 4_Report_TCLE_Responsavel_CoorteB_V7_15fev22_limpo.docx     | 31/03/2022<br>16:14:14 | Michael Santos Rocha | Aceito   |

Endereço: Rua do Limoeiro, 137

Bairro: Nazaré

CEP: 40.055-150

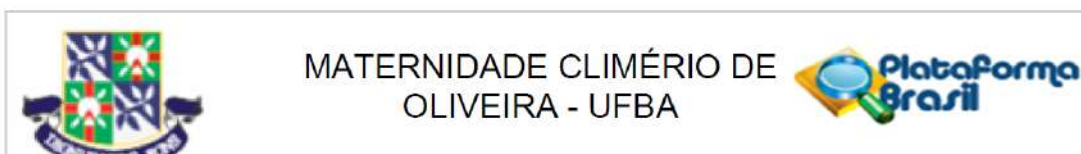
UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-9275

Fax: (71)3283-9210

E-mail: cepmoo@ufba.br



MATERNIDADE CLIMÉRIO DE  
OLIVEIRA - UFBA

Continuação do Parecer: 5.328.467

|   |   |                        |                      |        |
|---|---|------------------------|----------------------|--------|
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 4_Report_TCLE_Responsavel_CoorteB_V7_15fev22_controlado.pdf             | 31/03/2022<br>16:14:00 | Michael Santos Rocha | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 4_Report_TCLE_Responsavel_CoorteB_V7_15fev22_controlado.docx            | 31/03/2022<br>16:13:49 | Michael Santos Rocha | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 3_Report_TALE_CoorteA_V7_Assentimento_6_17_anos_15fev22_limpo.pdf       | 31/03/2022<br>16:13:36 | Michael Santos Rocha | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 3_Report_TALE_CoorteA_V7_Assentimento_6_17_anos_15fev22_limpo.docx      | 31/03/2022<br>16:13:24 | Michael Santos Rocha | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 3_Report_TALE_CoorteA_V7_Assentimento_6_17_anos_15fev22_controlado.pdf  | 31/03/2022<br>16:13:04 | Michael Santos Rocha | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 3_Report_TALE_CoorteA_V7_Assentimento_6_17_anos_15fev22_controlado.docx | 31/03/2022<br>16:12:52 | Michael Santos Rocha | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 2_Report_TCLE_CoorteA_V8_Responsaveis_15fev22_limpo.pdf                 | 31/03/2022<br>16:12:39 | Michael Santos Rocha | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 2_Report_TCLE_CoorteA_V8_Responsaveis_15fev22_limpo.docx                | 31/03/2022<br>16:12:29 | Michael Santos Rocha | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 2_Report_TCLE_CoorteA_V8_Responsaveis_15fev22_controlado.pdf            | 31/03/2022<br>16:12:18 | Michael Santos Rocha | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 2_Report_TCLE_CoorteA_V8_Responsaveis_15fev22_controlado.docx           | 31/03/2022<br>16:12:04 | Michael Santos Rocha | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 1_Report_TCLE_CoorteA_V10_15fev22_limpo.pdf                             | 31/03/2022<br>16:11:51 | Michael Santos Rocha | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 1_Report_TCLE_CoorteA_V10_15fev22_limpo.docx                            | 31/03/2022<br>16:11:42 | Michael Santos Rocha | Aceito |

Endereço: Rua do Limoeiro, 137

Bairro: Nazaré

CEP: 40.055-150

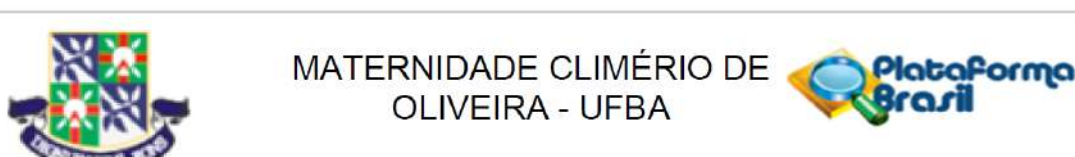
UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-9275

Fax: (71)3283-9210

E-mail: cepmco@ufba.br



MATERNIDADE CLIMÉRIO DE  
OLIVEIRA - UFBA

Continuação do Parecer: 5.328.467

|   |   |                        |                      |        |
|---|---|------------------------|----------------------|--------|
| Ausência  | 1_Report_TCLE_CoorteA_V10_15fev22_limpo.docx      | 31/03/2022<br>16:11:42 | Michael Santos Rocha | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 1_Report_TCLE_CoorteA_V10_15fev22_controlado.pdf  | 31/03/2022<br>16:11:31 | Michael Santos Rocha | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 1_Report_TCLE_CoorteA_V10_15fev22_controlado.docx | 31/03/2022<br>16:11:22 | Michael Santos Rocha | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | Report_Carta_Encaminhamento_Emenda 12_31mar22.pdf | 31/03/2022<br>16:11:07 | Michael Santos Rocha | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Report_Protocolo_Emenda12_15fev22_controlado.pdf  | 18/02/2022<br>12:21:18 | Aline Benjamin       | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Report_Protocolo_Emenda12_15fev22.pdf             | 18/02/2022<br>12:21:05 | Aline Benjamin       | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 04 de Abril de 2022

---

**Assinado por:**  
**João Lycio Conceição Filho**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua do Limoeiro, 137  
**Bairro:** Nazaré **CEP:** 40.055-150  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-9275 **Fax:** (71)3283-9210 **E-mail:** cepmco@ufba.br

## 9.2.4. Parecer de Aprovação do Projeto no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, fundação Oswaldo Cruz (INI-FIOCRUZ)

INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Pesquisa Regional Prospectiva e Observacional em Tuberculose no Brasil (RePORT-Brasil)

**Pesquisador:** Valéria Cavalcanti Rolla

**Área Temática:**

**Versão:** 19

**CAAE:** 25102414.3.1001.5262

**Instituição Proponente:** INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

**Patrocinador Principal:** Ministério da Saúde  
National Institute of Allergy and Infectious Diseases

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.294.901

#### Apresentação do Projeto:

Informações retiradas do documento "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1900888\_E11.pdf" emitida em 21/02/2022.

#### Introdução:

*Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) causa a tuberculose (TB) pulmonar e extrapulmonar em todo o mundo. É uma micobactéria patogênica, aeróbica e de crescimento lento que infecta predominantemente os pulmões. A principal maneira de transmissão do Mtb dá-se através de partículas infectantes provenientes da árvore respiratória lançados no ambiente pela tosse de pacientes com TB ativa na forma pulmonar. Os microrganismos expelidos pela tosse, espirro ou perdigotos são propelidos do pulmão para o ar formando aerossóis que podem permanecer em suspensão durante horas, caracterizando-a por sua alta contagiosidade.

A infecção por Mtb pode ou não evoluir para doença. A chance de uma evolução favorável é regida por fatores imunes do organismo infectado e por características do agente agressor (virulência e carga infectante). Assim, uma vez penetrando o pulmão, o Mtb pode ter 4 destinos: 1) as respostas do hospedeiros podem ser completamente efetivas, matar todos os bacilos e impedir que a infecção evolua para doença em qualquer momento do futuro; 2) a população de bacilos infectantes começa a se multiplicar e cresce imediatamente após a infecção, causando a doença

**Endereço:** Avenida Brasil 4365, sala 102 do andar térreo do Pavilhão José Rodrigues da Silva  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.040-900  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3865-9585 **E-mail:** cep@ini.fiocruz.br



INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 5.294.901

conhecida como TB primária (ou primo infecção); 3) os bacilos tornam-se dormentes e não causam doença (infecção latente); e 4) os microrganismos latentes anos depois voltam a se multiplicar, causando a doença conhecida como tuberculose de reativação. Aparentemente, o Mtb não produz qualquer endotoxina ou exotoxina, sendo as lesões tuberculosas causadas pela resposta do hospedeiro ao bacilo infectante. A transição da infecção latente para TB ativa assim como a progressão clínica da doença dependem muito da competência imune do hospedeiro (Achkar e Jenny-Avital, 2011), cujo estado pode ser influenciado pela idade, condições nutricionais, infecções parasitárias, por HIV, uso de esteroides e medicações imunossupressoras, entre outros (Tufariello et al, 2003). O período de maior risco de adoecimento é logo após a infecção (5%) durante os dois primeiros anos e 5% a partir do segundo ano (Sutherland, 1968). Apesar de existir um regime de tratamento eficaz para a maioria das pessoas que adoecem, o regime terapêutico tem efeitos tóxicos significativos, é longo, e com o aumento da prevalência da resistência aos medicamentos, mais difícil de curar. Além disso, muitos aspectos-chave de TB infecção (TB latente) e TB doença (TB ativa) subsequentes permanecem desconhecidos. Investigações focadas na compreensão da patogenia da progressão e adoecimento são necessárias, assim como uma melhor compreensão do prognóstico da doença, incluindo biomarcadores que se relacionam com a probabilidade de eficácia de um novo fármaco ou um novo regime de tratamento medicamentoso. Para a realização destas investigações é necessária a coleta de amostras biológicas de indivíduos que forem contatos de casos de TB bacilífera, portadores ou não de TB latente, casos suspeitos de TB e TB ativa de modo bem caracterizado e de maneira padronizada. Essas amostras podem então ser disponibilizadas para uma variedade de finalidades, incluindo a avaliação de biomarcadores. Não existe nenhuma barreira teórica para a identificação de possíveis biomarcadores.

É estratégico constituir um banco de amostras clinicamente bem documentadas e de alta qualidade, coletadas sequencialmente a partir do momento do diagnóstico da TB latente e TB ativa de maneira padronizada em instituições que sigam as Boas Práticas de Pesquisa na área Clínica e Laboratorial. Assim, no decorrer de dois anos será possível avaliar o adoecimento por TB entre os contatos infectados ou não pelo bacilo da TB. E no caso dos pacientes com TB ativa, durante o tratamento, será possível avaliar a ocorrência da cura versus falha de tratamento, recidiva/recorrência. Um dos impactos positivos da avaliação de biomarcadores é a identificação da sua relação com a metabolização de medicamentos de maneira a se tornar possível a redução de prazos para desenvolvimento de produtos terapêuticos. Isso foi visto no campo do HIV, onde a

**Endereço:** Avenida Brasil 4365, sala 102 do andar térreo do Pavilhão José Rodrigues da Silva  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.040-900  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3865-9585 **E-mail:** cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 5.294.901

carga viral (CV) e contagem de células CD4+ catalisaram e facilitaram o sucesso em trazer agentes antirretrovirais para os pacientes de forma relativamente rápida. Para reproduzir este evento, como encurtar o tratamento da TB de forma semelhante e dramática, torna-se necessária a identificação e a validação de pelo menos dois tipos de biomarcadores capazes de: (1) fornecer uma indicação rápida e precisa sobre o potencial de um medicamento em matar Mtb e que permita aos investigadores decidir rapidamente se existe um fármaco e/ou regimes terapêuticos com maior potencial de obter maiores proporções de cura, e (2) prever falha de tratamento (falência combinada com taxa de recidiva/recorrência), que possa ser medida ao final do tratamento, ou mesmo antes, eliminando a necessidade de acompanhamento usualmente realizada em ensaios de eficácia, Fase III.

O RePORT-Brasil faz parte do consórcio RePORT-International, que tem como foco os países do BRICS (Brasil, Índia, China, África do Sul), além da Indonésia e Filipinas. Essas coortes são cofinanciadas pelo país anfitrião e pelo NIH, onde está previsto a criação de Biorrepositório de amostras provenientes de diferentes regiões de cada país, com distintas condições ambientais e epidemiológicas, possam contribuir para a melhor compreensão e possivelmente o desenvolvimento de novos medicamentos ou novos regimes terapêuticos, de menor tempo de duração e, ainda, novos métodos diagnósticos por meio de estudos de biomarcadores, que embora não consistam no objetivo principal deste Biorrepositório.

Hipótese:

Existem fatores que interferem nos desfechos de pacientes com tuberculose e em seus contatos.

Metodologia Proposta:

Estudo prospectivo observacional de duas coortes, sendo uma de casos suspeitos de TB (Coorte A) e a outra constituída por participantes que são contatos de pacientes com TB confirmada microbiologicamente (Coorte B). Haverá coletas de sangue, urina e amostras de escarro de participantes com suspeita de TB ou TB confirmada e seus contatos de forma longitudinal para a armazenagem em um Biorrepositório que irá subsidiar estudos futuros que tenham sido aprovados pelo Sistema CEP-CONEP. As amostras serão enviadas para a o IBR (Bahia), armazenadas e gerenciadas no Biorrepositório. Este repositório será disponibilizado para os investigadores do estudo por meio de um processo de revisão por pares, que considera propostas submetidas por grupos de pesquisa credenciados pelo Decit/SCTIE/MS, de alta prioridade para seu uso.

Enquanto este valioso recurso será principalmente para uso dentro do Brasil, espera-se que o

**Endereço:** Avenida Brasil 4365, sala 102 do andar térreo do Pavilhão José Rodrigues da Silva  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.040-900  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3865-9585 **E-mail:** cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 5.294.901

repositório esteja também disponível para investigadores externos ou que se proponham a trabalhar em conjunto com o grupo após as aprovações científicas das referidas instituições. Ao final deste estudo as amostras poderão ser transferidas para um Biobanco que será encaminhado, via protocolo de desenvolvimento, para aprovação do Sistema CEP-CONEP.

Prioridades para a utilização dos espécimes incluirá, mas não será restrito à: (1) facilitar a descoberta e a qualificação de biomarcadores de efeito de fármaco anti-TB para agilizar o desenvolvimento clínico de novos regimes de tratamento da TB mais curtos e que também sirvam para tratar TB resistente, (2) a investigação sobre a etiologia e patogenia de eventos adversos importantes no tratamento da TB, por exemplo, qual fármaco pode induzir a uma lesão hepática grave; (3) melhores testes diagnósticos para TB latente e testes preditivos de progressão para TB ativa; (4) descoberta de outros tipos de ferramentas diagnósticas para TB, inclusive testes de sensibilidade às drogas, rápidos e de baixo custo.

**Critério de Inclusão:**

Coorte A: Pessoas com suspeita de TB pulmonar e/ou TB pulmonar confirmada e/ou TB extrapulmonar serão elegíveis para o recrutamento no estudo conforme descrito abaixo:

**Grupo 1 – TB Confirmada:**

- 1) Participantes adultos, crianças e adolescentes que concordem em participar do estudo e em assinar o TCLE;
- 2) Ter TB pulmonar ou extrapulmonar (confirmados por cultura ou por TRM);  
- Se TB Pulmonar + Extrapulmonar: é necessária confirmação microbiológica de pelo menos um local da doença. Nos casos de TB extrapulmonar, além de cultura e TRM, biopsias consistentes com TB (por exemplo: BAAR positivo detectado em granuloma com necrose caseosa) também serão aceitas.
- 3) Permitir a realização do teste anti-HIV, exceto quando for comprovadamente soropositivo para o HIV.

**Grupo 2 – Suspeita de TB, incluindo os casos nos quais a TB ainda não foi confirmada ou descartada:**

- 1) Participantes adultos, crianças e adolescentes que concordem em participar do estudo e em assinar o TCLE;
- 2) Suspeita de TB ativa mas sem confirmação microbiológica, incluindo aqueles que começaram tratamento para TB. Isso inclui pacientes com sinais ou sintomas de TB e/ou achados de radiografia torácica consistentes com TB pulmonar e/ou baciloscopia positiva por microscopia do

**Endereço:** Avenida Brasil 4365, sala 102 do andar térreo do Pavilhão José Rodrigues da Silva  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.040-900  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3865-9585 **E-mail:** cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 5.294.901

escarro (porém sem cultura ou TRM+ no momento do recrutamento);

3) Permitir a realização do teste anti-HIV, exceto quando for comprovadamente soropositivo para o HIV.

Coorte B:

1) Concordar em participar do estudo e assinar o TCLE;

2) Adultos, adolescentes ou crianças de qualquer idade que tiveram contato próximo com pacientes da Coorte A com TRM positivo ou cultura positiva confirmada para Mtb, com baciloscopia de escarro positivo ou mesmo negativo com contato de no mínimo 4h/semana, nos últimos 6 meses após início dos sintomas do caso índice). Preferencialmente incluiremos contatos intradomiciliares, mas, todos os contatos serão elegíveis;

3) Não apresentar sinais ou sintomas clínicos de TB ativa, e/ou Raio-X de tórax consistente com TB ativa;

4) Interesse em participar durante o período de 24 meses após o arrolamento no intuito de identificar adoecimento por TB ou resultado do tratamento de TB latente, quando indicado;

5) Permitir a realização do teste anti-HIV, exceto quando for comprovadamente soropositivo para o HIV. Porém, serão incluídos participantes com qualquer status sorológico para o HIV, carga viral do HIV ou contagem de CD4;

6) Aceitar realizar o PT e ou IGRA;

7) Ter o caso índice incluído na Coorte A do estudo.

Critério de Exclusão:

Coorte A:

1) Indivíduos que estão atualmente recebendo terapia anti-TB por mais de 7 dias nos últimos 30 dias;

2) Ter recebido mais de sete dias de terapia com fluoroquinolona, por qualquer motivo, nos últimos 30 dias;

3) Não permanecer na região durante o período do estudo / ou ter planos de se mudar para longe;

4) Participante com resistência a drogas anti-TB (qualquer resistência a medicamentos anti-TB de primeira linha que alterem o esquema básico de tratamento de TB (RHZE));

5) Participante com uma condição psiquiátrica, ou dependência de álcool ou drogas que, na opinião do investigador do centro ou designado, pode interferir na capacidade de dar consentimento livre e esclarecido e aderir aos requisitos do estudo mesmo se autorizado pelo representante legal;

6) Participante que está atualmente preso ou encarcerado.

**Endereço:** Avenida Brasil 4365, sala 102 do andar térreo do Pavilhão José Rodrigues da Silva  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.040-900  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3865-9585 **E-mail:** cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 5.294.901

Coorte B:

- 1) Não permanecer na região durante o período do estudo / ou ter planos de se mudar para longe;
- 2) Suspeita de TB;
- 3) Participante com uma condição psiquiátrica ativa, ou dependência de álcool ou drogas que, na opinião do investigador do centro ou designado, pode interferir adesão aos requisitos do estudo mesmo se autorizado pelo responsável;
- 4) Participante que está atualmente preso ou encarcerado.

Metodologia de Análise de Dados:

Todos os dados serão registrados em formulários padronizados e digitados em software da Vanderbilt University Medical Center que permite entrada de dados, com uma interface dentro de um navegador de preferência do usuário digitador do centro participante. Os dados serão analisados no programa de análise estatística Stata (STATA Corp. College Station, Texas, EUA). Para análise descritiva dos dados serão calculadas médias e desvio padrão, para variáveis contínuas com distribuição normal; medianas e intervalos interquartis (IIQ, percentil 25-75%) para variáveis contínuas com distribuição assimétrica; proporções, para variáveis categóricas. Os desfechos de interesse do estudo na coorte A são as medidas de resposta favorável (cura clínica e bacteriológica) ou desfavorável ao tratamento (resistência ou recidiva/recorrência bacteriológica, falha ou recidiva/recorrência clínica), sendo portanto variáveis categóricas. Para definir os fatores de risco associados a tais desfechos, uma primeira análise exploratória, bivariada, será feita da seguinte forma: teste do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher serão utilizados para analisar variáveis categóricas (comorbidades, baixa adesão, por exemplo); variáveis contínuas normalmente distribuídas serão analisadas com Teste-T para comparação de médias, com ou sem ajuste para variâncias desiguais; variáveis contínuas com distribuição assimétrica ou variáveis discretas serão analisadas por meio do teste não-paramétrico de Mann-Whitney para comparação das medianas. A medida utilizada para avaliar a associação entre a variável dependente (o desfecho) e as variáveis explicativas (co-variáveis de interesse) será a razão entre a incidência acumulada (risco) dos desfechos nos expostos e nos não expostos (risco relativo - RR). Na coorte B o objetivo é avaliar também o tempo até a ocorrência de TB (desfecho). Para a determinação do risco para o desfecho ao longo do tempo serão calculadas funções de sobrevivência pelo método de Kaplan Meier. Será realizada análise multivariada por meio de um modelo linear generalizado do tipo log-binomial, com derivação de risco relativo (RR) ajustado para a coorte A (McNutt et al, 2003), e pelo modelo de Cox com derivação de Hazard Ratio para a coorte B. Confundimento será avaliado por meio da

**Endereço:** Avenida Brasil 4365, sala 102 do andar térreo do Pavilhão José Rodrigues da Silva  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.040-900  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3865-9585 **E-mail:** cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 5.294.901

exclusão não-automática de variáveis de trás para frente, uma a uma (backwards stepwise). A presença de interação significativa entre variáveis será avaliada por meio da inclusão de termos de interação pertinentes e posterior realização do teste de Wald e do teste de razão de verossimilhança. Como estatística de teste foram calculados intervalos de confiança de 95% (IC95%) e os valores de p bicaudais. O valor de p será considerado significativo quando menor que 0,05.

**Desfecho Primário:**

Cura e recidiva/recorrência da tuberculose na Coorte A. Ocorrência da tuberculose na Coorte B.

**Desfecho Secundário:**

Outros desfechos: Morte e perda de acompanhamento.

Tamanho da Amostra no Brasil: 7.500

Tamanho da Amostra neste centro: 1.150

- Coorte A (TB ativa): 583, coorte observacional (sem intervenção do estudo)

- Coorte B (TB latente): 567, coorte observacional (sem intervenção do estudo)

O estudo é multicêntrico no Brasil. Os demais centros participantes são: Fundação José Silveira/BA, Fundação de Medicina Tropical do Amazonas – FMT/IMT/AM, e a Secretaria de saúde de Duque de Caxias/RJ.

**Objetivo da Pesquisa:**

Informações retiradas do documento "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1900888\_E11.pdf" emitida em 21/02/2022.

**Objetivo Primário:**

O objetivo deste protocolo é coletar informações sobre sucesso de tratamento (cura ou tratamento completo) e não cura (morte, perda de seguimento, falha, resistência, ou recidiva e recorrência) entre os pacientes com TB ativa – bem como avaliar a ocorrência de TB entre contatos.

**Objetivos Secundários:**

- Coletar amostras clínicas bem documentadas de sangue, urina e amostras de escarro para o armazenamento em um Biorrepositório para estudos futuros;
- Organizar instituições que realizam atendimento de pacientes com suspeita de TB pulmonar, TB

**Endereço:** Avenida Brasil 4365, sala 102 do andar térreo do Pavilhão José Rodrigues da Silva  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.040-900  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3865-9585 **E-mail:** cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 5.294.901

ativa confirmada e contatos com e sem TB latente para inclusão de espécimes destes pacientes com TB e seus contatos domiciliares, além de pessoas que tiveram o diagnóstico de TB descartado, no biorrepositório;

- Contribuir futuramente para o conhecimento da patogênese da progressão da infecção latente para TB doença; e
- Coletar e analisar dados clínicos e de tratamento entre pessoas tratadas para TB pulmonar com ou sem coinfeção por HIV, a fim de melhorar a compreensão do prognóstico da doença (TB) e seus resultados relacionados à saúde, incluindo qualidade de vida e sobrevida;
- Avaliar os efeitos individuais da infecção por HIV e da terapia antirretroviral (TARV) na sintomatologia, diagnóstico, resposta ao tratamento e sobrevida de pessoas com diagnóstico de TB. Como parte desse objetivo, os pesquisadores também explorarão o efeito do gerenciamento de TB e HIV em nível local e integração de serviços de TB e HIV no tratamento de TB pulmonar e resultados a longo prazo;
- Auxiliar estudos futuros na identificação de biomarcadores e fatores epidemiológicos associados ao desenvolvimento de TB, adoecimento e ao melhor prognóstico da doença (TB) em todos os consórcios RePORT International e regiões do leDEA;
- Contribuir para o conhecimento do COVID-19 sobre a imunopatogênese da TB e como isso afeta os resultados do tratamento da TB e/ou COVID-19;
- Descrever os desfechos clínicos da TB entre os participantes com TB ativa e correlacionar com as concentrações plasmáticas de análises farmacocinéticas dos tuberculostáticos e dos antirretrovirais e com as análises de farmacogenômica da população estudada.
- Desenvolver e/ou validar modelos preditivos de desfechos para TB, HIV e/ou COVID-19;
- Desenvolver e/ou validar novas ferramentas de triagem e/ou diagnóstico para TB pulmonar e/ou extrapulmonar;
- Fornecer harmonização de dados entre os consórcios RePORT e as regiões do leDEA.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Informações retiradas do documento "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1900888\_E11.pdf" emitida em 21/02/2022.

**Riscos:**

Os riscos em participar deste protocolo serão pequenos e incluem a retirada adicional de sangue (que pode provocar dor e hematoma) necessário para armazenamento no Biorrepositório e algum

**Endereço:** Avenida Brasil 4365, sala 102 do andar térreo do Pavilhão José Rodrigues da Silva  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.040-900  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3865-9585 **E-mail:** cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 5.294.901

inconveniente por comparecer a visitas adicionais. Pessoas treinadas minimizarão os riscos de dor, hematoma e os incômodos da retirada de sangue e uma programação adequada das visitas para que o paciente ou o seu contato compareçam às visitas nos mesmos dias das visitas programadas para o tratamento. A coleta da urina poderá ocasionar desconforto, visto que deverá ser realizada nas dependências da instituição de saúde que vai oferecer o teste. A coleta de escarro e/ou escarro induzido poderão ocasionar desconforto e, algumas vezes, falta de ar. O aspirado nasofaríngeo ou gástrico também causam desconforto na criança, mas são procedimentos extremamente necessários para o diagnóstico bacteriológico da TB em crianças. Existe também uma vulnerabilidade com relação à identidade dos sujeitos e todos os esforços serão realizados para que não ocorra quebra do sigilo. Cada participante receberá um número único de identificação do participante (PID) e todos os dados estarão ligados a este PID ao invés de nome do participante ou de qualquer outro identificador. Todas as informações serão vinculadas apenas ao PID. As amostras clínicas serão utilizadas para a identificação de biomarcadores. As amostras serão arquivadas, com o consentimento dos participantes do estudo, para futuras investigações de biomarcadores que são conhecidos ou podem potencialmente influenciar os resultados do tratamento da tuberculose. Nenhum outro teste de DNA humano relacionado à tuberculose será feito e os resultados dos testes genéticos serão armazenados de forma segura e confidencial.

**Benefícios:**

O objetivo ao longo prazo deste estudo é fornecer evidência científica que possa ser traduzida para um controle mais efetivo da TB. Pode não haver benefícios diretos para os participantes, porém os participantes poderão se beneficiar de um seguimento padronizado mais prolongado, diagnosticando rapidamente falência ou recidiva/recorrência da doença. Para minimizar o desconforto e os transtornos dos pacientes a equipe do biorrepositório vai reembolsar os custos de transporte e alimentação nos dias em que comparecerão para consultas e coletas. O impacto positivo de biomarcadores associados com tratamento em encurtar prazos de desenvolvimento de produtos é disponibilizar agentes anti-TB para o comércio de forma relativamente rápida e beneficiar futuros participantes. Os dados gerados com as futuras pesquisas serão compartilhados com a comunidade científica, por meio de publicações científicas, e apresentações em reuniões nacionais com o Departamento Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde e da Secretaria de Ciência Tecnologia do Ministério da Saúde no Brasil e em conferências internacionais.

**Endereço:** Avenida Brasil 4365, sala 102 do andar térreo do Pavilhão José Rodrigues da Silva  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.040-900  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3865-9585 **E-mail:** cep@ini.fiocruz.br



INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 5.294.901

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se da Emenda 12 conforme informado no documento "Report\_Carta\_Encaminhamento\_Emenda\_12\_15fev22\_assinada.pdf", abaixo relato:

"A Emenda 11 de 19jan2022 e seus respectivos termos de consentimento e assentimento foram recentemente aprovados, em 15fev22. Entretanto, após minuciosa revisão do protocolo e especialmente, dos termos, estamos enviando nova Emenda contemplando correções e melhor escrita dos documentos. Assim, encaminhamos a este Comitê de Ética em Pesquisa o protocolo RePORT-Brasil, Emenda 12 de 15fev2022, bem como os TCLEs e TALEs que foram alterados, todos comparados à versão mais recentemente aprovadas, de 19jan22."

**Comentários:**

Os termos (TCLEs e TALEs) sofreram alterações na redação para uma melhor leitura, não acrescentando nenhuma nova informação além das modificações feitas pela Emenda E11, aprovada por este CEP, conforme parecer consubstanciado n. 5.242.764 de 14/02/2022.

Os riscos, benefícios e direitos dos participantes não foram alterados.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram postados na Plataforma Brasil os seguintes documentos:

Report\_Carta\_Encaminhamento\_Emenda\_12\_15fev22\_assinada.pdf, postado em 18/02/2022

Regimento\_ConsorcioRePORT\_v2\_13abr21.pdf, postado em 27/05/2021

folhaDeRosto\_dez18\_assinada.pdf, postado em 12/12/2018

Report\_Protocolo\_Emenda12\_15fev22\_controlado.pdf, postado em 18/02/2022

Report\_Protocolo\_Emenda12\_15fev22.pdf, postado em 18/02/2022

1\_Report\_TCLE\_CoorteA\_V10\_15fev22\_limpo.pdf, postado em 18/02/2022

2\_Report\_TCLE\_CoorteA\_V10\_15fev22\_controlado.pdf, postado em 18/02/2022

3\_Report\_TCLE\_CoorteA\_V8\_Responsaveis\_15fev22\_limpo.pdf, postado em 18/02/2022

4\_Report\_TCLE\_CoorteA\_V8\_Responsaveis\_15fev22\_controlado.pdf, postado em 18/02/2022

5\_Report\_TALE\_CoorteA\_V7\_Assentimento\_6\_17\_anos\_15fev22\_limpo.pdf, postado em 18/02/2022

6\_Report\_TALE\_CoorteA\_V7\_Assentimento\_6\_17\_anos\_15fev22\_controlado.pdf, postado em 18/02/2022

**Endereço:** Avenida Brasil 4365, sala 102 do andar térreo do Pavilhão José Rodrigues da Silva  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.040-900  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3865-9585 **E-mail:** cep@ini.fiocruz.br

**INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ**



Continuação do Parecer: 5.294.901

- 1\_Report\_TCLE\_CoorteB\_V8\_15fev22\_limpo.pdf, postado em 21/02/2022
- 2\_Report\_TCLE\_CoorteB\_V8\_15fev22\_controlado.pdf, postado em 21/02/2022
- 3\_Report\_TCLE\_Responsavel\_CoorteB\_V7\_15fev22\_limpo.pdf, postado em 21/02/2022
- 4\_Report\_TCLE\_Responsavel\_CoorteB\_V7\_15fev22\_controlado.pdf, postado em 21/02/2022
- 5\_Report\_TALE\_CoorteB\_V7\_6\_17\_anos\_15fev22\_limpo.pdf, postado em 21/02/2022
- 6\_Report\_TALE\_CoorteB\_V7\_6\_17\_anos\_15fev22\_controlado.pdf, postado em 21/02/2022
- PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1900888\_E11.pdf, postado em 21/02/2022

Comentário:

Documentos e termos adequados.

**Recomendações:**

Não há recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há óbice ético à aprovação desta Emenda E12.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Emenda (E12) aprovada ad referendum da 262ª sessão plenária do CEP-INI.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento  | Arquivo   | Postagem               | Autor          | Situação |
|---|---|------------------------|----------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1900888_E11.pdf                      | 21/02/2022<br>10:19:50 |                | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 6_Report_TALE_CoorteB_V7_6_17_anos_15fev22_controlado.pdf   | 21/02/2022<br>09:46:29 | Aline Benjamin | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 5_Report_TALE_CoorteB_V7_6_17_anos_15fev22_limpo.pdf        | 21/02/2022<br>09:41:50 | Aline Benjamin | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de          | 4_Report_TCLE_Responsavel_CoorteB_V7_15fev22_controlado.pdf | 21/02/2022<br>09:41:37 | Aline Benjamin | Aceito   |

**Endereço:** Avenida Brasil 4365, sala 102 do andar térreo do Pavilhão José Rodrigues da Silva  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.040-900  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3865-9585 **E-mail:** cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 5.294.901

|   |  |                        |                |        |
|---|--|------------------------|----------------|--------|
| Ausência  | 4_Report_TCLE_Responsavel_CoorteB_V7_15fev22_controlado.pdf            | 21/02/2022<br>09:41:37 | Aline Benjamin | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 3_Report_TCLE_Responsavel_CoorteB_V7_15fev22_limpo.pdf                 | 21/02/2022<br>09:41:21 | Aline Benjamin | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 2_Report_TCLE_CoorteB_V8_15fev22_controlado.pdf                        | 21/02/2022<br>09:41:08 | Aline Benjamin | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 1_Report_TCLE_CoorteB_V8_15fev22_limpo.pdf                             | 21/02/2022<br>09:40:56 | Aline Benjamin | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 6_Report_TALE_CoorteA_V7_Assentimento_6_17_anos_15fev22_controlado.pdf | 18/02/2022<br>12:23:04 | Aline Benjamin | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 5_Report_TALE_CoorteA_V7_Assentimento_6_17_anos_15fev22_limpo.pdf      | 18/02/2022<br>12:22:53 | Aline Benjamin | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 4_Report_TCLE_CoorteA_V8_Responsaveis_15fev22_controlado.pdf           | 18/02/2022<br>12:22:42 | Aline Benjamin | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 3_Report_TCLE_CoorteA_V8_Responsaveis_15fev22_limpo.pdf                | 18/02/2022<br>12:22:29 | Aline Benjamin | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 2_Report_TCLE_CoorteA_V10_15fev22_controlado.pdf                       | 18/02/2022<br>12:21:52 | Aline Benjamin | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 1_Report_TCLE_CoorteA_V10_15fev22_limpo.pdf                            | 18/02/2022<br>12:21:41 | Aline Benjamin | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Report_Protocolo_Emenda12_15fev22_controlado.pdf                       | 18/02/2022<br>12:21:18 | Aline Benjamin | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Report_Protocolo_Emenda12_15fev22.pdf                                  | 18/02/2022<br>12:21:05 | Aline Benjamin | Aceito |
| Outros  | Report_Carta_Encaminhamento_Emenda_12_15fev22_assinada.pdf             | 18/02/2022<br>12:02:39 | Aline Benjamin | Aceito |
| Declaração de   | Regimento_ConsorcioRePORT_v2_13  | 27/05/2021             | Aline Benjamin | Aceito |

**Endereço:** Avenida Brasil 4365, sala 102 do andar térreo do Pavilhão José Rodrigues da Silva  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.040-900  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3865-9585 **E-mail:** cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 5.294.901

|                |                                 |                        |                |        |
|----------------|---------------------------------|------------------------|----------------|--------|
| Pesquisadores  | abr21.pdf                       | 12:22:32               | Aline Benjamin | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaDeRosto_dez18_assinada.pdf | 12/12/2018<br>11:49:03 | Aline Benjamin | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 16 de Março de 2022

---

**Assinado por:**  
**Mauro Brandão Carneiro**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Avenida Brasil 4365, sala 102 do andar térreo do Pavilhão José Rodrigues da Silva  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.040-900  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3865-9585 **E-mail:** cep@ini.fiocruz.br

## 9.3. Produção Científica em outros estudos no período do Doutorado

### 9.3.1. Artigos

J Bras Pneumol. 2018;44(2):118-124  
<http://dx.doi.org/10.1590/S1808-37562017000000316>

ORIGINAL ARTICLE



## Predictors of mortality among intensive care unit patients coinfecting with tuberculosis and HIV

Marcia Danielle Ferreira<sup>1,2,a</sup>, Cynthia Pessoa das Neves<sup>1,3,b</sup>,  
 Alexandra Brito de Souza<sup>3,c</sup>, Francisco Beraldi-Magalhães<sup>1,3,d</sup>,  
 Giovanni Battista Migliori<sup>4,e</sup>, Afrânio Lineu Kritsk<sup>5,f</sup>, Marcelo Cordeiro-Santos<sup>1,3,g</sup>

1. Universidade do Estado do Amazonas, Manaus (AM) Brasil.
  2. Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, Manaus (AM) Brasil.
  3. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus (AM) Brasil.
  4. World Health Organization Collaborating Centre for Tuberculosis and Lung Diseases, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico - IRCCS - Trastate, Itália.
  5. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-5677-0299>  
 b. <http://orcid.org/0000-0002-1660-1017>  
 c. <http://orcid.org/0000-0002-0849-8398>  
 d. <http://orcid.org/0000-0002-0944-3321>  
 e. <http://orcid.org/0000-0002-2597-574X>  
 f. <http://orcid.org/0000-0002-5900-6007>  
 g. <http://orcid.org/0000-0002-7140-7145>

Submitted: 2 September 2017.

Accepted: 14 January 2018.

Study carried out at the Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus (AM) Brasil.

### INTRODUCTION

Among communicable diseases, tuberculosis (TB) is the leading cause of death worldwide. In 2015, there were an estimated 10.4 million new TB cases and 1.8 million deaths worldwide, 400,000 of which occurred among HIV-infected individuals.<sup>(1)</sup> The reported incidence of TB in Brazil was 32.4 cases per 100,000 population in 2016, with 2.2 TB-related deaths per 100,000 population in 2015. Of the 66,796 new TB cases in Brazil in 2015, 6.8% were cases of TB/HIV coinfection. In 2016, the incidence of TB in Brazil was highest in the state of Amazonas, with 67.2 cases per 100,000 population and a mortality rate of 3.2 per 100,000 population. In the city of Manaus, which is the capital of the state of Amazonas and where 50% of the state population is concentrated, there were 93.2 cases per 100,000 population and 3.5 deaths per 100,000 population in 2016.<sup>(2)</sup>

Previous studies have shown that people living with HIV are 30 times more likely to develop infection with TB and progress to active disease than are individuals

### ABSTRACT

**Objective:** To identify factors predictive of mortality in patients admitted to the ICU with tuberculosis (TB)/HIV coinfection in the Manaus, Amazon Region. **Methods:** This was a retrospective cohort study of TB/HIV coinfecting patients over 18 years of age who were admitted to an ICU in the city of Manaus, Brazil, between January of 2011 and December of 2014. Sociodemographic, clinical, and laboratory variables were assessed. To identify factors predictive of mortality, we employed a Cox proportional hazards model. **Results:** During the study period, 120 patients with TB/HIV coinfection were admitted to the ICU. The mean age was 37.0 ± 11.7 years. Of the 120 patients evaluated, 94 (78.3%) died and 62 (66.0%) of those deaths having occurred within the first week after admission. Data on invasive mechanical ventilation (IMV) and ARDS were available for 86 and 67 patients, respectively. Of those 86, 75 (87.2%) underwent IMV, and, of those 67, 48 (71.6%) presented with ARDS. The factors found to be independently associated with mortality were IMV ( $p = 0.002$ ), hypoalbuminemia ( $p = 0.013$ ), and CD4 count < 200 cells/mm<sup>3</sup> ( $p = 0.002$ ). **Conclusions:** A high early mortality rate was observed among TB/HIV coinfecting ICU patients. The factors predictive of mortality in this population were IMV, hypoalbuminemia, and severe immunosuppression.

**Keywords:** Mycobacterium tuberculosis; Critical care; Respiration, artificial; Acquired immunodeficiency syndrome.

who do not have HIV, which increases the risk of latent TB reactivation up to 20-fold.<sup>(3)</sup> In TB/HIV coinfecting individuals, the virus weakens the host immune response to *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), resulting in a more dramatic progression.<sup>(4)</sup>

Because of immunosuppression, TB is frequently paucibacillary in HIV-infected individuals, meaning that diagnosis and treatment are often delayed.<sup>(5)</sup> Admission to the ICU is required in 1-3% of cases, invasive mechanical ventilation (IMV) being required in 1.5%.<sup>(6)</sup> Patients coinfecting with TB and HIV usually develop pulmonary lesions accompanied by intrapulmonary shunt and hypoxemic respiratory failure.<sup>(7)</sup>

Case-fatality rates are notoriously high in TB/HIV coinfecting patients, ranging from 22.4% to 67%.<sup>(6,8-21)</sup> In patients coinfecting with TB and HIV, death has been associated with the following: IMV; miliary (i.e., disseminated) TB; renal replacement therapy; use of vasoactive drugs; low Glasgow Coma Scale scores; high Simplified Acute Physiology Score II; high Acute

### Correspondence to:

Marcelo Cordeiro-Santos. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Avenida Pedro Teixeira, 25, CEP 69040-000, Manaus, AM, Brasil.  
 Tel.: 55 92 99119-9199. E-mail: marceloocordeiro.br@gmail.com

Financial support: This study received financial support from the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM, Foundation for the Support of Research in the State of Amazonas).



Article - Human and Animal Health

## Detection of Drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis Strains Using Kit SIRE Nitratase®: a Multicenter Study

**Silvana Spindola de Miranda<sup>1\*</sup>**

<https://orcid.org/0000-0001-7245-4472>

**Isabela Neves de Almeida<sup>1</sup>**

<https://orcid.org/0000-0001-6152-7648>

**Maria de Fátima Filardi Oliveira Mansur<sup>1</sup>**

<https://orcid.org/0000-0002-2414-0273>

**Lida Jouca de Assis Figueredo<sup>1</sup>**

<https://orcid.org/0000-0001-5355-0784>

**Wânia da Silva Carvalho<sup>2</sup>**

<https://orcid.org/0000-0002-2575-6352>

**João Paulo Amaral Hadaad<sup>3</sup>**

<https://orcid.org/0000-0003-2823-6288>

**Jaciara de Lourdes do Carmo Guimarães Diniz<sup>4</sup>**

<https://orcid.org/0000-0001-6210-5658>

**Andrea von Groll<sup>4</sup>**

<https://orcid.org/0000-0002-6727-372X>

**Pedro Almeida da Silva<sup>4</sup>**

<https://orcid.org/0000-0003-1666-1295>

**Maria Luiza Lopes<sup>5</sup>**

<https://orcid.org/0000-0001-6894-1366>

**Marcelo Cordeiro dos Santos<sup>6</sup>**

<https://orcid.org/0000-0002-7140-7145>

**Alexandra Brito<sup>6</sup>**

<https://orcid.org/0000-0002-9036-702X>

**Fernanda Carvalho de Queiroz Mello<sup>7</sup>**

<https://orcid.org/0000-0003-3250-6738>

**Thiago da Silva Santos Malaquias<sup>7</sup>**

<https://orcid.org/0000-0001-8783-8962>

**Julio Croda<sup>8,9</sup>**

<https://orcid.org/0000-0002-6665-6825>

**Juliana Maira Watanabe Pinhata<sup>10</sup>**

<https://orcid.org/0000-0001-5758-6688>

**Rosângela Siqueira de Oliveira<sup>10</sup>**

<https://orcid.org/0000-0002-5188-8367>

**Erica Chimara<sup>10</sup>**

<https://orcid.org/0000-0001-9574-8449>

**Maria Lúcia Rossetti<sup>11</sup>**

<https://orcid.org/0000-0002-9672-9394>

**Maria Laura Halon<sup>11</sup>**

<https://orcid.org/0000-0001-5866-0827>

**Maria Cristina Lourenço<sup>12</sup>**

<https://orcid.org/0000-0003-0382-9108>

**Reginalda Ferreira de Melo Medeiros<sup>13</sup>**

<https://orcid.org/0000-0001-9357-4932>

**Fátima Cristina Onofre Fandinho Montes<sup>13</sup>**

<https://orcid.org/0000-0003-3896-3526>

**Diana Machado<sup>14</sup>**

<https://orcid.org/0000-0002-6740-2632>

**Miguel Viveiros<sup>14</sup>**

<https://orcid.org/0000-0001-9676-6251>

**Afrânio Lineu Kritski<sup>1</sup>**

<https://orcid.org/0000-0002-5900-6007>

<sup>1</sup>Federal University of Minas Gerais, Faculty of Medicine, Mycobacteria Research Laboratory, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil; <sup>2</sup>Federal University of Minas Gerais, Faculty of Pharmacy, Department of Social Pharmacy, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil; <sup>3</sup>Federal University of Minas Gerais, Veterinary School, Department of Preventive Veterinary Medicine, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil; <sup>4</sup>Federal University of Rio Grande, Faculty of Medicine, Laboratory of Mycobacteria, Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brazil; <sup>5</sup>Oswaldo Cruz Foundation, Evandro Chagas Institute, Ananideua, Pará, Brazil; <sup>6</sup>Tropical Medicine Foundation Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, Amazonas, Brazil; <sup>7</sup>Federal University of Rio de Janeiro, Institute of Chest Diseases, Clementino Fraga Filho University Hospital, Rio de

## Feasibility of GeneXpert® Edge for Tuberculosis Diagnosis in Difficult-to-Reach Populations: Preliminary Results of a Proof-of-Concept Study

Marcelo Cordeiro-Santos,<sup>1,2,3\*</sup> Jair dos Santos Pinheiro,<sup>3,4</sup> Renata Spener-Gomes,<sup>1,2</sup> Alexandra Brito de Souza,<sup>1,2</sup> Maria Gabriela de Almeida Rodrigues,<sup>1,2</sup> Jayne Marina Pinto da Silva,<sup>1</sup> Jaquelane Silva Jesus,<sup>1</sup> Daniel Souza Sacramento,<sup>4</sup> Artemir Coelho de Brito,<sup>5</sup> Mayara Lisboa Soares de Bastos,<sup>6</sup> Allyson Guimarães Costa,<sup>1,2</sup> and Anete Trajman<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Manaus, Amazonas, Brazil; <sup>2</sup>Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Amazonas, Brazil; <sup>3</sup>Universidade Nilton Lins, Manaus, Amazonas, Brazil; <sup>4</sup>Secretaria Municipal de Saúde, Manaus, Amazonas, Brazil; <sup>5</sup>Ministério da Saúde do Brasil, Brasília, Brazil; <sup>6</sup>Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

**Abstract.** GeneXpert® Edge (GX-Edge) is a new point-of-care platform not yet tested in the field. In this proof-of-concept study conducted for the diagnosis of tuberculosis in communities living alongside two large rivers of the Brazilian Amazon, we demonstrate that GX-Edge implemented in boats to offer onsite testing is a feasible strategy to investigate potentially devastating diseases such as tuberculosis in difficult-to-reach populations, such as riverside communities.

Located in the heart of the Amazon rainforest, Amazonas is the Brazilian state with the highest incidence rate of tuberculosis (TB), 75.9/100,000 inhabitants, more than the double of the national average.<sup>1</sup> About 1% of the 2 million inhabitants of Manaus, the state capital, live in riverside communities by the Negro and the Amazon rivers (Figure 1), a difficult-to-reach population.

Xpert® MTB/RIF is a molecular test endorsed by the WHO in 2010 for the rapid diagnosis of TB and rifampicin resistance.<sup>2</sup> The cartridge generation Ultra has higher sensitivity for pulmonary TB, 89.2% as compared to 77.9% of Xpert® MTB/RIF.<sup>3</sup> The test is run in the GeneXpert® system, which can also detect other infectious agents such as the respiratory syncytial virus and influenza viruses. Recently, a SARS-CoV-2 cartridge was approved by the U.S. Food and Drug Administration.<sup>4</sup> GeneXpert® is not considered a point-of-care test because it requires laboratory infrastructure, including electricity supply. Launched in 2018, the GeneXpert® Edge (GX-Edge) is a new generation platform meant to be used by health services with limited infrastructure. GX-Edge is a single-slot platform (one test per cycle), powered by a charged battery or electricity, and uses a 2-in-1 tablet/laptop and a compact printer. However, its feasibility and acceptability have not yet been tested in the field.<sup>5</sup>

The AmazonEdge project is a 2-year prospective study designed to analyze the feasibility, acceptability, and impact of GX-Edge in riverside communities on the outskirts of Manaus. The protocol was approved by the Research Ethics Committee in Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (process #3.719.859) on September 13, 2019. The Committee waived the researchers from obtaining informed consent because health assistance was carried out as per routine, and the procedure had the potential to expedite TB diagnosis and treatment, with no foreseen harm. Compensation for study participation was not offered.

Residents of all riverside communities by the Negro and the Amazon rivers have been assisted by two existing fluvial primary healthcare facilities of Manaus Health Department since

2012. Boats travel alternately alongside the rivers for 10 days monthly. Services include TB diagnosis and treatment. Residents with respiratory symptoms of any duration are identified by the community leaders of each village 24–48 hours before the boat's scheduled arrival and referred to their health services. Sputum samples are collected on site and transported to the reference TB laboratory in Manaus for GeneXpert® processing. In 2017, 381 sputum samples were collected, in six of which *Mycobacterium tuberculosis* DNA was detected. Because of the trip routine, the delay between sputum collection and test results was, in average, 15 days. Medication is then provided during the following trip, which results in further delay for treatment initiation, despite the 2-hour result device.

During the first phase of this ongoing study, we evaluated the feasibility of the platform in this scenario. Residents referred for productive cough of any duration were included in the study if sputum was provided. The GX-Edge system was installed in both boats, and Ultra tests were carried out on site for all participants. Remaining sputum aliquots of each sample were kept at 2–8°C storage in dry ice in boxes with temperature control during the remaining of the trip and then transported to the reference laboratory in Manaus to confirm the results by solid culture (Löwenstein–Jensen medium) for *Mycobacterium tuberculosis* and by a second Ultra test. Healthcare professionals in the boats were trained to immediately start TB treatment if the test was positive; the boats were equipped with a fixed dose combination of the standard regimen in Brazil (rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol).

During six trips performed between January 8, 2020 and March 26, 2020, 39 eligible persons from 21 riverside communities were identified, and all provided sputum. The mean ( $\pm$ SD) age was  $44 \pm 19$  years, 63% were male, and 5% were indigenous. None had TB and no error results were reported. All negative results were confirmed in aliquots successfully kept between 2°C and 8°C, as per temperature registries. The fully charged battery was sufficient to perform four TB tests daily, which met the demand of each community. The battery was charged between communities using the boats' generator. The study is currently on hold because of the COVID-19 pandemic.

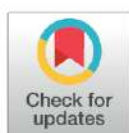
Based on these very preliminary findings, we believe that the use of the GX-Edge platform in mobile transportation such

\* Address correspondence to Marcelo Cordeiro-Santos, Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Av. Pedro Teixeira, 25, Dom Pedro, Manaus, Amazonas, Brazil. E-mail: marcelocordeiro@uea.edu.br

## RESEARCH ARTICLE

# Safety and efficacy of N-acetylcysteine in hospitalized patients with HIV-associated tuberculosis: An open-label, randomized, phase II trial (RIPENACTB Study)

Izabella Picinin Safe<sup>1,2</sup>, Marcus Vinicius Guimarães Lacerda<sup>1,2,3\*</sup>, Vitoria Silva Printes<sup>1</sup>, Adriana Ferreira Praia Marins<sup>1</sup>, Amanda Lia Rebelo Rabelo<sup>2</sup>, Amanda Araújo Costa<sup>1</sup>, Michel Araújo Tavares<sup>4</sup>, Jaqueline Silva Jesus<sup>1</sup>, Alexandra Brito Souza<sup>2</sup>, Francisco Beraldi-Magalhães<sup>2</sup>, Cynthia Pessoa Neves<sup>1,2</sup>, Wuelton Marcelo Monteiro<sup>1,2</sup>, Vanderson Souza Sampaio<sup>1,2</sup>, Eduardo P. Amaral<sup>5</sup>, Renata Spener Gomes<sup>2</sup>, Bruno B. Andrade<sup>6,7,8,9,10,11,12</sup>, Marcelo Cordeiro-Santos<sup>1,2</sup>



**1** Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil, **2** Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brazil, **3** Instituto Leônidas & Maria Deane, Fiocruz, Manaus, Brazil, **4** Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brazil, **5** Immunobiology Section, National Institutes of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, United States of America, **6** Laboratório de Inflamação e Biomarcadores, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, Brazil, **7** Multinational Organization Network Sponsoring Translational and Epidemiological Research, (MONSTER) Initiative, Salvador, Brazil, **8** Universidade Salvador (UNIFACS), Laureate Universities, Salvador, Brazil, **9** Curso de Medicina, Faculdade de Tecnologia e Ciências, Salvador, Brazil, **10** Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, Brazil, **11** Wellcome Centre for Infectious Diseases Research in Africa (CIDRI-Africa), Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine, University of Cape Town (UCT), Cape Town, South Africa, **12** Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, United States of America

© These authors contributed equally to this work.

\* [marcuslacerda.br@gmail.com](mailto:marcuslacerda.br@gmail.com)

## OPEN ACCESS

**Citation:** Safe IP, Lacerda MVG, Printes VS, Praia Marins AF, Rebelo Rabelo AL, Costa AA, et al. (2020) Safety and efficacy of N-acetylcysteine in hospitalized patients with HIV-associated tuberculosis: An open-label, randomized, phase II trial (RIPENACTB Study). PLoS ONE 15(6): e0235381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235381>

**Editor:** Delia Goletti, National Institute for Infectious Diseases (L. Spallanzani), ITALY

**Received:** August 7, 2019

**Accepted:** June 12, 2020

**Published:** June 26, 2020

**Peer Review History:** PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235381>

**Copyright:** © 2020 Safe et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

## Abstract

Despite the availability of effective antimicrobials, tuberculosis (TB) is still a serious health threat. Mortality is even higher in people living with HIV who are diagnosed with TB. New therapies are needed to shorten the time required to cure TB and decrease fatality rates in this population. N-acetylcysteine (NAC) is a glutathione precursor and has shown recently in experimental setting to present *in vitro* and *in vivo* anti-mycobacterial activity. We test the hypothesis that NAC is safe, well tolerated and secondarily efficacious as adjunctive anti-TB therapy in hospitalized individuals with HIV-associated TB. Patients were enrolled sequentially in a tertiary care center, in the Brazilian Amazon. We performed a randomized, parallel group, single-center, open study trial of two arms, in hospitalized patients over 18 years of age, with microbiologically confirmed pulmonary TB in HIV: one with rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol at standard doses (Control Group), and a second in which NAC 600 mg bid for eight weeks was added (NAC Group). A total of 21 and 18 patients were enrolled to the Control Group and NAC Group, respectively. Adverse event rates were similar in the two arms. Our findings suggest that in the more critical population of hospitalized patients with HIV-associated TB, the use of NAC was not unsafe, despite the low



## RESEARCH ARTICLE

## Open Access

# The role of mini-bronchoalveolar lavage fluid in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in critically ill patients



Cynthia Pessoa Neves<sup>1,2</sup>, Allyson Guimarães Costa<sup>1,2,3,4\*</sup>, Izabella Picinin Safe<sup>1,2</sup>, Alexandra de Souza Brito<sup>1,2</sup>, Jaqueline Silva Jesus<sup>2</sup>, Afranio Lineu Kritski<sup>5</sup>, Marcus Vinícius Guimarães Lacerda<sup>1,2,6</sup>, Miguel Viveiros<sup>7</sup> and Marcelo Cordeiro-Santos<sup>1,2</sup>

## Abstract

**Background:** The detection of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) in the intensive care unit (ICU) presents several challenges, mainly associated to the clinical state of the patient. The presence of HIV infection further aggravates this scenario, requiring a reliable collection method, with better performance in the microbiological/molecular techniques to be used. We evaluated the performance of two methods for sample collection, mini bronchoalveolar lavage (Mini-BAL) and endotracheal aspirate (ETA), for diagnosis of pulmonary tuberculosis (PTB) in critically ill patients.

**Methods:** This prospective study involved 26 HIV positive ICU internalized patients, with presumptive PTB who required mechanical ventilation. Two samples were obtained prospectively from 26 HIV ICU patients with presumptive PTB by Mini-BAL and ETA. The samples were processed for smear microscopy, Löwenstein-Jensen medium and the BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube 960 system®. We define as confirmed PTB patients with positive MTB culture. Furthermore, all samples obtained through the Mini-BAL were analyzed by Xpert® MTB/RIF.

**Results:** Our results demonstrated that the respiratory samples obtained by Mini-BAL were able to increase MTB detection in critically ill patients with presumptive PTB. The Mini-BAL allowed 30% increased recovery and guaranteed enough sample volume for processing in all methods. In addition, the larger volume of the samples obtained with this technique enabled the Xpert® MTB/RIF molecular test for diagnosis of TB.

**Conclusions:** The Mini-BAL showed be an acceptable alternative to ETA in this population, since these critically ill and often-immunocompromised patients are more likely to develop complications related to invasive procedures.

**Keywords:** Pulmonary tuberculosis, Intensive care medicine, Diagnosis, Mini-BAL

\* Correspondence: [allyson.gui.costa@gmail.com](mailto:allyson.gui.costa@gmail.com)

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brazil

<sup>2</sup>Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema, Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Manaus, AM, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.



# Adjunct N-Acetylcysteine Treatment in Hospitalized Patients With HIV-Associated Tuberculosis Dampens the Oxidative Stress in Peripheral Blood: Results From the RIPENACTB Study Trial

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Stéphane Ranque,  
Aix-Marseille Université, France

### Reviewed by:

Marielle C. Haks,  
Leiden University Medical Center,  
Netherlands  
Dawit Ejgu,  
St. Paul's Hospital Millennium Medical  
College, Ethiopia

### \*Correspondence:

Bruno B. Andrade  
bruno.andrade@fiocruz.br

<sup>†</sup>These authors share first authorship

<sup>‡</sup>These authors share last authorship

### Specialty section:

This article was submitted to  
Microbial Immunology,  
a section of the journal  
Frontiers in Immunology

**Received:** 10 September 2020

**Accepted:** 21 December 2020

**Published:** 04 February 2021

### Citation:

Safe IP, Amaral EP, Araújo-Pereira M, Lacerda MVG, Printes VS, Souza AB, Beraldi-Magalhães F, Monteiro WM, Sampaio VS, Barreto-Duarte B, Andrade AMS, Spener-Gomes R, Costa AG, Cordeiro-Santos M and Andrade BB (2021) Adjunct N-Acetylcysteine Treatment in Hospitalized Patients With HIV-Associated Tuberculosis Dampens the Oxidative Stress in Peripheral Blood: Results From the RIPENACTB Study Trial. *Front. Immunol.* 11:602589. doi: 10.3389/fimmu.2020.602589

Izabella P. Safe<sup>1,2†</sup>, Eduardo P. Amaral<sup>3†</sup>, Mariana Araújo-Pereira<sup>4,5†</sup>, Marcus V. G. Lacerda<sup>1,2,6</sup>, Vitoria S. Printes<sup>1,2</sup>, Alexandra B. Souza<sup>2</sup>, Francisco Beraldi-Magalhães<sup>2</sup>, Wuelton M. Monteiro<sup>1,2</sup>, Vanderson S. Sampaio<sup>1,2</sup>, Beatriz Barreto-Duarte<sup>4,5,7</sup>, Alice M. S. Andrade<sup>4,5</sup>, Renata Spener-Gomes<sup>2,8</sup>, Allyson Guimarães Costa<sup>1,2</sup>, Marcelo Cordeiro-Santos<sup>1,2,9†</sup> and Bruno B. Andrade<sup>4,5,7,10,11\*‡</sup>

<sup>1</sup>Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil, <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brazil, <sup>3</sup>Immunobiology Section, National Institutes of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States, <sup>4</sup>Laboratório de Inflamação e Biomarcadores, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, Brazil, <sup>5</sup>Multinational Organization Network: Sponsoring Translational and Epidemiological Research (MONSTER) Initiative, Salvador, Brazil, <sup>6</sup>Instituto Leônidas & Maria Deane, Fundação Oswaldo Cruz, Manaus, Brazil, <sup>7</sup>Curso de Medicina, Universidade Salvador (UNIFACS), Laureate Universities, Salvador, Brazil, <sup>8</sup>Curso de Medicina, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brazil, <sup>9</sup>Curso de Medicina, Universidade Nilton Lins, Manaus, Brazil, <sup>10</sup>Curso de Medicina, Faculdade de Tecnologia e Ciências (UnifTC), Salvador, Brazil, <sup>11</sup>Curso de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, Brazil

Tuberculosis (TB) still causes significant morbidity and mortality worldwide, especially in persons living with human immunodeficiency virus (HIV). This disease is hallmarked by persistent oxidative stress and systemic inflammation. N-acetylcysteine (NAC), a glutathione (GSH) precursor, has been shown in experimental models to limit *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease both by suppression of the host oxidative response and through direct antimicrobial activity. In a recent phase II randomized clinical trial (RIPENACTB study), use of NAC as adjunct therapy during the first two months of anti-TB treatment was safe. Whether adjunct NAC therapy of patients with TB-HIV coinfection in the context of anti-TB treatment could directly affect pro-oxidation and systemic inflammation has not been yet formally demonstrated. To test this hypothesis, we leveraged existing data and biospecimens from the RIPENACTB trial to measure a number of surrogate markers of oxidative stress and of immune activation in peripheral blood of the participants at pre-treatment and at the day 60 of anti-TB treatment. Upon initiation of therapy, we found that the group of patients undertaking NAC exhibited significant increase in GSH levels and in total antioxidant status while displaying substantial reduction in lipid peroxidation compared to the control group. Only



Contents lists available at ScienceDirect

## International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijid](http://www.elsevier.com/locate/ijid)

## Short Communication

## Examination of respiratory specimens improves microbiological diagnosis of patients with presumptive extrapulmonary tuberculosis



Renata Spener-Gomes<sup>a,b,c</sup>, Allyson Guimarães Costa<sup>a,b,c,d</sup>, Hilda Ferreira de Melo<sup>a</sup>, Alexandra Brito de Souza<sup>a,b</sup>, Francisco Beraldi-Magalhães<sup>a,b,e,f</sup>, Jaquelane Silva Jesus<sup>b</sup>, María B. Arriaga<sup>g,h,i</sup>, Afrânio Kritski<sup>j</sup>, Izabella Safe<sup>b</sup>, Bruno B. Andrade<sup>g,h,i</sup>, Anete Trajman<sup>b,i,l</sup>, Marcelo Cordeiro-Santos<sup>a,b,m,\*</sup>

<sup>a</sup> Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brazil

<sup>b</sup> Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil

<sup>c</sup> Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brazil

<sup>d</sup> Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, Manaus, Brazil

<sup>e</sup> Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, Curitiba, Brazil

<sup>f</sup> Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, Brazil

<sup>g</sup> Laboratório de Inflamação e Biomarcadores, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil

<sup>h</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

<sup>i</sup> Multinational Organization Network Sponsoring Translational and Epidemiological Research (MONSTER) Initiative, Salvador, Brazil

<sup>j</sup> Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>k</sup> McGill International TB Centre, McGill University, Montreal, Canada

<sup>l</sup> Universidade Nilton Lins, Manaus, Brazil

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 18 November 2020

Received in revised form 8 March 2021

Accepted 9 March 2021

## Keywords:

Tuberculosis

Extrapulmonary

Diagnosis

Xpert Ultra

## ABSTRACT

**Objectives:** Bacteriological confirmation of extrapulmonary tuberculosis (EPTB) is challenging for several reasons: the paucibacillary nature of the sample; scarce resources, mainly in middle and low-income countries; the need for hospitalization; and unfavorable outcomes. We evaluated the diagnostic role of respiratory specimen examination prospectively in a cohort of patients with presumptive EPTB.

**Methods:** From July 2018 to January 2019, in a tuberculosis (TB)/HIV reference hospital, a cohort of 157 patients with presumed EPTB was evaluated. Xpert® MTB/RIF Ultra or a culture-positive result was considered for bacteriologically confirmed TB.

**Results:** Out of 157 patients with presumptive EPTB, 97 (62%) provided extrapulmonary and respiratory specimens and 60 (38%) extrapulmonary specimens only. Of the 60 patients with extrapulmonary samples, 5 (8%) were positive. Of those with respiratory and extrapulmonary samples, 27 (28%) were positive: 10 in both the respiratory and extrapulmonary samples, 6 in the extrapulmonary sample only, and 11 in the respiratory sample only. A respiratory specimen examination increased by 6-fold the chance of bacteriological confirmation of TB (odds ratio = 5.97 [1.11–47.17]).

**Conclusion:** We conclude that respiratory samples should be examined in patients with presumptive EPTB.

© 2021 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

Of the 7 million new tuberculosis (TB) cases reported worldwide in 2018, 15% were extrapulmonary tuberculosis (EPTB)

(World Health Organization, 2019). EPTB is usually paucibacillary, and presentation may be atypical; therefore, it is more challenging to diagnose. Invasive procedures may be required, resulting in a delayed diagnosis, need for hospitalization, unfavorable outcomes and higher costs (Norbis et al., 2014).

Extrapulmonary presentations such as lymph node and pleural TB occur with concomitant pulmonary TB (Shaw et al., 2019; Züker et al., 2019). However, most current TB guidelines do not include respiratory specimen examination in the evaluation of

\* Corresponding author at: Av. Pedro Teixeira, 25, Manaus, Amazonas, 69040-000, Brazil.

E-mail address: [marcelocordeiro@uea.edu.br](mailto:marcelocordeiro@uea.edu.br) (M. Cordeiro-Santos).

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.022>

1201-9712/© 2021 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



# Pre-Treatment Neutrophil Count as a Predictor of Antituberculosis Therapy Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Christof Geldmacher,  
University of Munich, Germany

### Reviewed by:

David M. Lowe,  
University College London,  
United Kingdom  
Edward Charles Jones-Lopez,  
University of Southern California,  
United States

### \*Correspondence:

Afrânio L. Kritski  
kritskia@gmail.com

<sup>†</sup>These authors have contributed  
equally to this work

### Specialty section:

This article was submitted to  
Microbial Immunology,  
a section of the journal  
Frontiers in Immunology

Received: 31 January 2021

Accepted: 01 June 2021

Published: 02 July 2021

### Citation:

Carvalho ACC, Amorim G,  
Melo MGM, Silveira AKA,  
Vargas PHL, Moreira ASR,  
Rocha MS, Souza AB, Arriaga MB,  
Araújo-Pereira M, Figueiredo MC,  
Durovni B, Lapa-e-Silva JR,  
Cavalcante S, Rolla VC, Sterling TR,  
Cordeiro-Santos M, Andrade BB,  
Silva EC, Kritski AL and the RePORT  
Brazil consortium (2021)  
Pre-Treatment Neutrophil Count  
as a Predictor of Antituberculosis  
Therapy Outcomes: A Multicenter  
Prospective Cohort Study.  
*Front. Immunol.* 12:661934.  
doi: 10.3389/fimmu.2021.661934

Anna Cristina C. Carvalho<sup>1,2†</sup>, Gustavo Amorim<sup>3†</sup>, Mayla G. M. Melo<sup>2,4†</sup>,  
Ana Karla A. Silveira<sup>2,4</sup>, Pedro H. L. Vargas<sup>2,4</sup>, Adriana S. R. Moreira<sup>2</sup>,  
Michael S. Rocha<sup>5,6</sup>, Alexandra B. Souza<sup>7</sup>, María B. Arriaga<sup>5,8,9</sup>,  
Mariana Araújo-Pereira<sup>5,8,9</sup>, Marina C. Figueiredo<sup>10</sup>, Betina Durovni<sup>11</sup>,  
José R. Lapa-e-Silva<sup>2</sup>, Solange Cavalcante<sup>11</sup>, Valeria C. Rolla<sup>12</sup>, Timothy R. Sterling<sup>10†</sup>,  
Marcelo Cordeiro-Santos<sup>7†</sup>, Bruno B. Andrade<sup>5,8,9,10,13,14†</sup>, Elisângela C. Silva<sup>2,4,15†</sup>,  
Afrânio L. Kritski<sup>2,4\*†</sup> and the RePORT Brazil consortium

<sup>1</sup> Laboratório de Inovações em Terapias, Ensino e Bioprodutos (LITEB), Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>2</sup> Programa Acadêmico de Tuberculose da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>3</sup> Department of Biostatistics, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, United States, <sup>4</sup> Laboratório de Micobacteriologia Molecular, Faculdade de Medicina e Complexo Hospitalar Hospital Universitário Clementino Fraga Filho—Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>5</sup> Multinational Organization Network Sponsoring Translational and Epidemiological Research (MONSTER) Initiative, Salvador, Brazil, <sup>6</sup> Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose, Fundação José Silveira, Salvador, Brazil, <sup>7</sup> Gerência de Micobacteriologia, Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil, <sup>8</sup> Laboratório de Inflamação e Biomarcadores, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil, <sup>9</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil, <sup>10</sup> Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, United States, <sup>11</sup> Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>12</sup> Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>13</sup> Curso de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brazil, <sup>14</sup> Curso de Medicina, Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador, Brazil, <sup>15</sup> Laboratório Reconhecer Biologia, Centro de Biotecnologia e Biotecnologia, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Rio de Janeiro, Brazil

**Background:** Neutrophils have been associated with lung tissue damage in many diseases, including tuberculosis (TB). Whether neutrophil count can serve as a predictor of adverse treatment outcomes is unknown.

**Methods:** We prospectively assessed 936 patients (172 HIV-seropositive) with culture-confirmed pulmonary TB, enrolled in a multicenter prospective cohort study from different regions in Brazil, from June 2015 to June 2019, and were followed up to two years. TB patients had a baseline visit before treatment (month 0) and visits at month 2 and 6 (or at the end of TB treatment). Smear microscopy, and culture for *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) were performed at TB diagnosis and during follow-up. Complete blood counts were measured at baseline. Treatment outcome was defined as either unfavorable (death, treatment failure or TB recurrence) or favorable (cure or treatment completion). We performed multivariable logistic regression, with propensity score regression adjustment, to estimate the association between neutrophil count with MTB culture result at month 2 and unfavorable treatment outcome. We used a propensity score adjustment instead of a fully adjusted regression model due to the relatively low number of outcomes.



# Tuberculosis Burden and Determinants of Treatment Outcomes According to Age in Brazil: A Nationwide Study of 896,314 Cases Reported Between 2010 and 2019

Beatriz Barreto-Duarte<sup>1,2,3,4†</sup>, Mariana Araújo-Pereira<sup>1,2,5†</sup>, Betânia M. F. Nogueira<sup>1,2,6,7</sup>, Luciana Sobral<sup>8,9</sup>, Moreno M. S. Rodrigues<sup>10</sup>, Artur T. L. Queiroz<sup>2,11</sup>, Michael S. Rocha<sup>2,6</sup>, Vanessa Nascimento<sup>2,6,9</sup>, Alexandra B. Souza<sup>12,13</sup>, Marcelo Cordeiro-Santos<sup>12,13,14</sup>, Afrânio L. Kritski<sup>4,15</sup>, Timothy R. Sterling<sup>16</sup>, Maria B. Arriaga<sup>1,2,5†</sup> and Bruno B. Andrade<sup>1,2,3,4,5,7,8,9,16†</sup>

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Sara Manti,  
University of Catania, Italy

### Reviewed by:

Antonio Gennaro Nicotera,  
University of Messina, Italy  
Lia Possuelo,  
Universidade de Santa Cruz do  
Sul, Brazil

### \*Correspondence:

Bruno B. Andrade  
bruno.andrade@fiocruz.br

† These authors have contributed  
equally to this work

### Specialty section:

This article was submitted to  
Infectious Diseases—Surveillance,  
Prevention and Treatment,  
a section of the journal  
Frontiers in Medicine

Received: 07 May 2021

Accepted: 02 July 2021

Published: 27 July 2021

### Citation:

Barreto-Duarte B, Araújo-Pereira M, Nogueira BMF, Sobral L, Rodrigues MMS, Queiroz ATL, Rocha MS, Nascimento V, Souza AB, Cordeiro-Santos M, Kritski AL, Sterling TR, Arriaga MB and Andrade BB (2021) Tuberculosis Burden and Determinants of Treatment Outcomes According to Age in Brazil: A Nationwide Study of 896,314 Cases Reported Between 2010 and 2019. *Front. Med.* 8:706689. doi: 10.3389/fmed.2021.706689

<sup>1</sup> Laboratório de Inflamação e Biomarcadores, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil, <sup>2</sup> Multinational Organization Network Sponsoring Translational and Epidemiological Research Initiative, Salvador, Brazil, <sup>3</sup> Curso de Medicina, Universidade Salvador, Laureate Universities, Salvador, Brazil, <sup>4</sup> Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>5</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil, <sup>6</sup> Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose, Fundação José Silveira, Salvador, Brazil, <sup>7</sup> Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil, <sup>8</sup> Curso de Medicina, Centro Universitário Faculdade de Tecnologia e Ciências, Salvador, Brazil, <sup>9</sup> Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brazil, <sup>10</sup> Laboratório de Análise e Visualização de Dados, Fundação Oswaldo Cruz, Porto Velho, Brazil, <sup>11</sup> Center of Data and Knowledge Integration for Health, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil, <sup>12</sup> Fundação Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil, <sup>13</sup> Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brazil, <sup>14</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Nilton Lins, Manaus, Brazil, <sup>15</sup> Programa Acadêmico de Tuberculose da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>16</sup> Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, United States

Approximately 1.4 million people die annually worldwide from tuberculosis. Large epidemiologic studies can identify determinants of unfavorable clinical outcomes according to age, which can guide public health policy implementation and clinical management to improve outcomes. We obtained data from the national tuberculosis case registry; data were reported to the Brazilian National Program (SINAN) between 2010 and 2019. Clinical and epidemiologic variables were compared between age groups (child: <10 years, young: 10–24 years, adult: 25–64 years, and elderly: ≥65 years). Univariate comparisons were performed together with second-generation *p*-values. We applied a backward stepwise multivariable logistic regression model to identify characteristics in each age group associated with unfavorable TB treatment outcomes. There were 896,314 tuberculosis cases reported during the period. Tuberculosis incidence was highest among adult males, but the young males presented the highest growth rate during the period. Directly observed therapy (DOT) was associated with protection against unfavorable outcomes in all age groups. The use of alcohol, illicit drugs, and smoking, as well as occurrence of comorbidities, were significantly different between age groups. Lack of DOT, previous tuberculosis, race, location of tuberculosis disease, and HIV infection were independent risk factors for unfavorable outcome depending on



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijid](http://www.elsevier.com/locate/ijid)



## Novel stepwise approach to assess representativeness of a large multicenter observational cohort of tuberculosis patients: The example of RePORT Brazil



María B. Arriaga<sup>a,b,c</sup>, Gustavo Amorim<sup>d</sup>, Artur T.L. Queiroz<sup>b,e</sup>, Moreno M.S. Rodrigues<sup>f</sup>, Mariana Araújo-Pereira<sup>a,b,c</sup>, Betania M.F. Nogueira<sup>b,c,g,h,i</sup>, Alexandra Brito Souza<sup>j,k</sup>, Michael S. Rocha<sup>b,g</sup>, Aline Benjamin<sup>l</sup>, Adriana S.R. Moreira<sup>m</sup>, Jamile G. de Oliveira<sup>n</sup>, Marina C. Figueiredo<sup>o</sup>, Megan M. Turner<sup>o</sup>, Kleydson Alves<sup>p</sup>, Betina Durovni<sup>l,n</sup>, José R. Lapa-e-Silva<sup>m</sup>, Afrânio L. Kritski<sup>m</sup>, Solange Cavalcante<sup>l,n</sup>, Valeria C. Rolla<sup>l</sup>, Marcelo Cordeiro-Santos<sup>j,k,q</sup>, Timothy R. Sterling<sup>o,1</sup>, Bruno B. Andrade<sup>a,b,c,h,o,r,1,\*</sup>, for the RePORT Brazil consortium

<sup>a</sup> Laboratório de Inflamação e Biomarcadores, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil

<sup>b</sup> Multinational Organization Network Sponsoring Translational and Epidemiological Research (MONSTER) Initiative, Salvador, Brazil

<sup>c</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

<sup>d</sup> Department of Biostatistics, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA

<sup>e</sup> Center of Data and Knowledge Integration for Health (CIDACS), Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil

<sup>f</sup> Laboratório de Análise e Visualização de Dados, Fundação Oswaldo Cruz, Porto Velho, Brazil

<sup>g</sup> Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose, Fundação José Silveira, Salvador, Brazil

<sup>h</sup> Curso de Medicina, Centro Universitário Faculdade de Tecnologia e Ciências (UnifTC), Salvador, Brazil

<sup>i</sup> Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

<sup>j</sup> Fundação Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil

<sup>k</sup> Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brazil

<sup>l</sup> Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>m</sup> Programa Acadêmico de Tuberculose, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>n</sup> Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, Brazil

<sup>o</sup> Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, USA

<sup>p</sup> Ministério da Saúde, National Tuberculosis Control Program, Brasília, Brazil

<sup>q</sup> Universidade Nilton Lins, Manaus, Brazil

<sup>r</sup> Curso de Medicina, Universidade Salvador (UNIFACS), Lauro de Freitas, Salvador, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 5 October 2020

Received in revised form 28 October 2020

Accepted 8 November 2020

#### Keywords:

Tuberculosis  
Cohort study  
Sample representativeness  
Epidemiology  
Treatment outcome

### ABSTRACT

**Background:** A major goal of tuberculosis (TB) epidemiological studies is to obtain results that can be generalized to the larger population with TB. The ability to extrapolate findings on the determinants of TB treatment outcomes is also important.

**Methods:** We compared baseline clinical and demographic characteristics and determinants of anti-TB treatment outcomes between persons enrolled in the Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis (RePORT)-Brazil cohort between June 2015 and June 2019, and the registry of TB cases reported to the Brazilian National TB Program (Information System for Notifiable Diseases [SINAN]) during the same time period. Multivariable regression models adjusted for the study site were performed using *second-generation* p-values, a novel statistical approach. Associations with unfavorable treatment outcomes were tested for both RePORT-Brazil and SINAN cohorts.

**Findings:** A total of 1,060 culture-confirmed TB patients were enrolled in RePORT-Brazil and 455,873 TB cases were reported to SINAN. *Second-generation* p-value analyses revealed that the cohorts were strikingly similar with regard to sex, age, use of antiretroviral therapy and positive initial smear sputum microscopy. However, diabetes, HIV infection, and smoking were more frequently documented in

\* Corresponding author at: Laboratório de Inflamação e Biomarcadores, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Rua Waldemar Falcão, 121, Candeal, Salvador, Bahia, 40296-710, Brazil.

E-mail address: [bruno.andrade@fiocruz.br](mailto:bruno.andrade@fiocruz.br) (B.B. Andrade).

<sup>1</sup> T.R.S. and B.B.A. equally contributed to the work.

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.140>

1201-9712/© 2020 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



## Lessons Learned from Implementation of an Interferon Gamma Release Assay to Screen for Latent Tuberculosis Infection in a Large Multicenter Observational Cohort Study in Brazil

Allyson G. Costa,<sup>a,b,c,d</sup> Brenda K. S. Carvalho,<sup>a,b</sup> Mariana Araújo-Pereira,<sup>e,f,g</sup> Hiochelton N. S. Ibiapina,<sup>a,b</sup> Renata Spener-Gomes,<sup>a,b</sup> Alexandra B. Souza,<sup>a,b</sup> Adriano Gomes-Silva,<sup>h</sup> Alice M. S. Andrade,<sup>e,g</sup> Elisangela C. Silva,<sup>i,k,l</sup> Maria B. Arriaga,<sup>e,f,g</sup> Aline Benjamin,<sup>h</sup> Michael S. Rocha,<sup>g,j</sup> Adriana S. R. Moreira,<sup>j</sup> Jamile G. Oliveira,<sup>m</sup> Marina C. Figueiredo,<sup>n</sup> Megan M. Turner,<sup>n</sup> Betina Durovni,<sup>h,m</sup> Solange Cavalcante,<sup>h,m</sup> Afranio L. Kritski,<sup>j</sup> Valeria C. Rolla,<sup>h</sup> Timothy R. Sterling,<sup>n</sup> Bruno B. Andrade,<sup>e,f,g</sup> Marcelo Cordeiro-Santos,<sup>a,b,o</sup> RePORT-Brazil Consortium

<sup>a</sup>Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema, Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil

<sup>b</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brazil

<sup>c</sup>Escola de Enfermagem de Manaus, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brazil

<sup>d</sup>Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, Manaus, Brazil

<sup>e</sup>Laboratório de Inflamação e Biomarcadores, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil

<sup>f</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

<sup>g</sup>Multinational Organization Network Sponsoring Translational and Epidemiological Research Initiative, Salvador, Brazil

<sup>h</sup>Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>i</sup>Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose, Fundação José Silveira, Salvador, Brazil

<sup>j</sup>Programa Acadêmico de Tuberculose, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>k</sup>Centro de Biotecnologia e Biotecnologia, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>l</sup>Fundação Saúde do Estado do Rio de Janeiro, Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>m</sup>Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>n</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, USA

<sup>o</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Nilton Lins, Manaus, Brazil

**ABSTRACT** The interferon gamma release assay (IGRA) has emerged as a useful tool for identifying latent tuberculosis infection (LTBI). This assay can be performed through testing platforms such as the QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) assay. This *in vitro* test has been incorporated into several guidelines worldwide and has recently been considered by the World Health Organization (WHO) for the diagnosis of LTBI. The possibility of systematically implementing IGRAs such as the QFT-Plus assay in centers that perform LTBI screening has been accelerated by the decreased availability of the tuberculin skin test (TST) in several countries. Nevertheless, the process to implement IGRA testing in routine clinical care has many gaps. The study utilized the expertise acquired by the laboratory teams of the Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis (RePORT)-Brazil consortium during study protocol implementation of LTBI screening of tuberculosis (TB) close contacts. RePORT-Brazil includes clinical research sites from Brazilian cities and is the largest multicenter cohort of TB close contacts in the country to date. Operational and logistical challenges faced during IGRA implementation in all study laboratories are described, as well as the solutions that were developed and led to the successful establishment of IGRA testing in RePORT-Brazil. The descriptions of the problems identified and resolved in this study can assist laboratories implementing IGRAs, in addition to manufacturers of IGRAs providing effective technical support. This will facilitate the implementation of IGRA testing in countries with large TB burdens, such as Brazil.

**IMPORTANCE** The IGRA has emerged as a useful tool for identifying persons with LTBI. Although the implementation of IGRAs is of utmost importance, to our knowledge there is scarce information on the identification of logistical and technical challenges for

**Editor** Kileen L. Shier, Quest Diagnostics  
Nichols Institute

**Copyright** © 2021 Costa et al. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Address correspondence to Marcelo Cordeiro-Santos, [marcelocordeiro@uea.edu.br](mailto:marcelocordeiro@uea.edu.br).

**Received** 4 August 2021

**Accepted** 28 October 2021

**Published** 1 December 2021

## The Effect of Diabetes and Prediabetes on *Mycobacterium tuberculosis* Transmission to Close Contacts

Maria B. Arriaga,<sup>1,2,3,\*</sup> Michael S. Rocha,<sup>2,4,a</sup> Betânia M. F. Nogueira,<sup>2,3,4,a</sup> Vanessa Nascimento,<sup>2,4,5,a</sup> Mariana Araújo-Pereira,<sup>1,2,3</sup> Alexandra B. Souza,<sup>6,7</sup> Alice M. S. Andrade,<sup>1,2</sup> Alysson G. Costa,<sup>6,7</sup> Adriano Gomes-Silva,<sup>8</sup> Elisângela C. Silva,<sup>9</sup> Marina C. Figueiredo,<sup>10</sup> Megan M. Turner,<sup>10</sup> Betina Durovni,<sup>11</sup> José R. Lapa-e-Silva,<sup>9</sup> Afrânio L. Kritski,<sup>9</sup> Solange Cavalcante,<sup>8,11</sup> Valeria C. Rolla,<sup>8</sup> Marcelo Cordeiro-Santos,<sup>6,7,12</sup> Timothy R. Sterling,<sup>10,b</sup> and Bruno B. Andrade,<sup>1,2,3,4,5,13,b,c</sup>, for the RePORT Brazil Consortium

<sup>1</sup>Laboratório de Inflamação e Biomarcadores, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil, <sup>2</sup>Multinational Organization Network Sponsoring Translational and Epidemiological Research Initiative, Salvador, Brazil, <sup>3</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil, <sup>4</sup>Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose, Fundação José Silveira, Salvador, Brazil, <sup>5</sup>Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brazil, <sup>6</sup>Fundação Medicina Tropical Dr Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil, <sup>7</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brazil, <sup>8</sup>Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacteriose, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>9</sup>Programa Acadêmico de Tuberculose da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>10</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, USA, <sup>11</sup>Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (Clínica da Família Rinaldo Delamare)-Rocinha, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>12</sup>Universidade Nilton Lins, Manaus, Brazil, and <sup>13</sup>Curso de Medicina, Universidade Salvador UNIFACS, Laureate University, Salvador, Brazil

**Background.** It is unknown whether dysglycemia is associated with *Mycobacterium tuberculosis* transmission.

**Methods.** We assessed epidemiological and clinical characteristics of patients with culture-confirmed pulmonary tuberculosis and their close contacts, enrolled in a multicenter prospective cohort in Brazil. Contacts were investigated at baseline and 6 months after enrollment. QuantiFERON positivity at baseline and conversion (from negative to positive at month 6) were compared between subgroups of contacts according to glycemic status of persons with tuberculosis (PWTB) as diabetes mellitus (DM) or prediabetes. Multivariable mixed-effects logistic regression models were performed to test independent associations with baseline QuantiFERON positive and QuantiFERON conversion.

**Results.** There were 592 PWTB (153 DM, 141 prediabetes, 211 normoglycemic) and 1784 contacts, of whom 658 were QuantiFERON-positive at baseline and 106 converters. Multivariable analyses demonstrated that tuberculosis-prediabetes cases, acid-fast bacilli-positive, pulmonary cavities, and living with someone who smoked were independently associated with QuantiFERON positive in contacts at baseline. DM, persistent cough, acid-fast bacilli-positive, and pulmonary cavities in tuberculosis source cases were associated with QuantiFERON conversion.

**Conclusions.** Contacts of persons with pulmonary tuberculosis and dysglycemia were at increased risk of being QuantiFERON positive at baseline or month 6. Increased focus on such close contacts could improve tuberculosis control.

**Keywords.** diabetes; prediabetes; quantiFERON; interferon- $\gamma$  releasing assay; *Mycobacterium tuberculosis*.

Understanding factors associated with *Mycobacterium tuberculosis* transmission is an important component for tuberculosis control. *M. tuberculosis* is transmitted via aerosols generated by people with active pulmonary tuberculosis, through speaking, coughing, or sneezing [1]. Individuals with more severe pulmonary tuberculosis may emit higher numbers of infectious droplet nuclei. Vigorous and persistent cough, as well as cavitary lung lesions, may increase the emission of infectious droplets [2]. Other drivers of *M. tuberculosis* transmission include biological characteristics of *M. tuberculosis* [3], the number of

contacts, the proximity and duration of contact, delays in tuberculosis diagnosis in the source case, and environmental factors such as closed indoor spaces with low air circulation and no ultraviolet light [2]. Other factors are associated with higher risk of developing tuberculosis, such as human immunodeficiency virus (HIV) infection, diabetes mellitus (DM), smoking, alcohol abuse, and malnutrition [2, 3]. Although DM is associated with an increased risk of developing active disease once infected with *M. tuberculosis* [4], the effect of DM on *M. tuberculosis* transmission has not been evaluated.

Previous studies have found that persons with DM (PWDM) and tuberculosis more frequently present with extensive or cavitary pulmonary tuberculosis than normoglycemic patients [5]. Furthermore, persons with tuberculosis (PWTB) with DM exhibit a higher bacillary load in sputum [6, 7], more persistent cough [8], and delayed mycobacterial clearance compared to persons without DM [7, 8]. Although DM has the potential to increase *M. tuberculosis* transmission, to our knowledge no studies have directly investigated this hypothesis. We therefore investigated whether contacts of persons with pulmonary

Received 6 November 2020; editorial decision 10 May 2021; accepted 13 May 2021; published online May 19, 2021.

\*M. B. A., M. S. R., B. N., and V. N. contributed equally to the work.

<sup>b</sup>T. R. S. and B. B. A. contributed equally to the work.

Correspondence: Bruno B. Andrade, MD, PhD, Laboratório de Inflamação e Biomarcadores, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Rua Waldemar Falcão, 121, Candeal, Salvador, Bahia 40296-710, Brazil (bruno.andrade@fiocruz.br).

The Journal of Infectious Diseases® 2021;224:2064-72

© The Author(s) 2021. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail: journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/infdis/jiab264





# Prevalence and Clinical Profiling of Dysglycemia and HIV Infection in Persons With Pulmonary Tuberculosis in Brazil

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Zhiliang Hu,  
Nanjing Second Hospital, China

### Reviewed by:

Lucio Vera-Cabrera,  
Universidad Autonoma de Nuevo  
León, Mexico

Rachel Lai,  
Imperial College London,  
United Kingdom

### \*Correspondence:

Bruno B. Andrade  
bruno.andrade@fiocruz.br

† These authors have contributed  
equally to this work

### Specialty section:

This article was submitted to  
Infectious Diseases - Surveillance,  
Prevention and Treatment,  
a section of the journal  
Frontiers in Medicine

Received: 28 October 2021

Accepted: 14 December 2021

Published: 21 January 2022

### Citation:

Arriaga MB, Araújo-Pereira M,  
Barreto-Duarte B, Sales C,  
Miguez-Pinto JP, Nogueira EB,  
Nogueira BMF, Rocha MS, Souza AB,  
Benjamin A, de Oliveira JG,  
Moreira ASR, Queiroz ATL,  
Rodrigues MMS, Spener-Gomes R,  
Figueiredo MC, Durovni B,  
Cavalcante S, Lapa-e-Silva JF,  
Kristki AL, Cordeiro-Santos M,  
Sterling TR, Rolla VC, Andrade BB and  
the RePORT-Brazil consortium (2022)  
Prevalence and Clinical Profiling of  
Dysglycemia and HIV Infection in  
Persons With Pulmonary Tuberculosis  
in Brazil. *Front. Med.* 8:804173.  
doi: 10.3389/fmed.2021.804173

Maria B. Arriaga<sup>1,2,3†</sup>, Mariana Araújo-Pereira<sup>1,2,3†</sup>, Beatriz Barreto-Duarte<sup>1,2,4,5†</sup>,  
Caio Sales<sup>1,2,4</sup>, João Pedro Miguez-Pinto<sup>1,2,4</sup>, Evelyn B. Nogueira<sup>1,2,4</sup>,  
Betânia M. F. Nogueira<sup>1,2,3,6</sup>, Michael S. Rocha<sup>1,2,6,7</sup>, Alexandra B. Souza<sup>8,9</sup>,  
Aline Benjamin<sup>10</sup>, Jamile G. de Oliveira<sup>11</sup>, Adriana S. R. Moreira<sup>12</sup>, Artur T. L. Queiroz<sup>2,13</sup>,  
Moreno M. S. Rodrigues<sup>14</sup>, Renata Spener-Gomes<sup>8,9</sup>, Marina C. Figueiredo<sup>15</sup>,  
Betina Durovni<sup>11</sup>, Solange Cavalcante<sup>11</sup>, José R. Lapa-e-Silva<sup>5,12</sup>, Afrânio L. Kristki<sup>5,12</sup>,  
Marcelo Cordeiro-Santos<sup>8,9,16</sup>, Timothy R. Sterling<sup>15</sup>, Valeria C. Rolla<sup>10</sup>,  
Bruno B. Andrade<sup>1,2,3,4,7,15\*</sup> and the RePORT-Brazil consortium

<sup>1</sup> Laboratório de Inflamação e Biomarcadores, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil,

<sup>2</sup> Multinational Organization Network Sponsoring Translational and Epidemiological Research (MONSTER) Initiative, Salvador, Brazil,

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil, <sup>4</sup> Escola de Medicina, Universidade

Salvador (UNIFACS), Salvador, Brazil, <sup>5</sup> Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil,

<sup>6</sup> Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose, Fundação José Silveira, Salvador, Brazil, <sup>7</sup> Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brazil, <sup>8</sup> Fundação Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira

Dourado, Manaus, Brazil, <sup>9</sup> Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brazil, <sup>10</sup> Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacteriose, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>11</sup> Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>12</sup> Programa Acadêmico de Tuberculose da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>13</sup> Center of Data and Knowledge Integration for Health, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil, <sup>14</sup> Laboratório de Análise e Visualização de Dados, Fundação Oswaldo Cruz, Porto Velho, Brazil, <sup>15</sup> Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, United States, <sup>16</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Nilton Lins, Manaus, Brazil

**Background:** There are scarce data on the prevalence and disease presentation of HIV in patients with tuberculosis (TB) and dysglycemia (diabetes [DM] and prediabetes [PDM]), especially in TB-endemic countries.

**Methods:** We assessed the baseline epidemiological and clinical characteristics of patients with culture-confirmed pulmonary TB, enrolled in a multicenter prospective cohort in Brazil (RePORT-Brazil) during 2015–2019. Dysglycemia was defined by elevated glycated hemoglobin and stratified as PDM or DM. Additionally, we used data from TB cases obtained through the Brazilian National Notifiable Diseases Information System (SINAN), during 2015–2019. In SINAN, diagnosis of diabetes was based on self-report. Logistic regression models were performed to test independent associations between HIV, dysglycemia status, and other baseline characteristics in both cohorts.

**Results:** In the RePORT-Brazil cohort, the prevalence of DM and of PDM was 23.7 and 37.8%, respectively. Furthermore, the prevalence of HIV was 21.4% in the group of persons with TB-dysglycemia and 20.5% in that of patients with TBDM. In the SINAN cohort, the prevalence of DM was 9.2%, and among the TBDM group the prevalence of HIV was 4.1%. Logistic regressions demonstrated that aging was independently



# Immunologic Biomarkers in Peripheral Blood of Persons With Tuberculosis and Advanced HIV

Artur T. L. Queiroz<sup>1,2†</sup>, Mariana Araújo-Pereira<sup>1,2,3,4†</sup>, Beatriz Barreto-Duarte<sup>1,2,5,6†</sup>, Adriano Gomes-Silva<sup>7,8†</sup>, Allyson G. Costa<sup>9</sup>, Alice M. S. Andrade<sup>1,2,3</sup>, João Pedro Miguez-Pinto<sup>1,2,5</sup>, Renata Spener-Gomes<sup>9</sup>, Alexandra B. Souza<sup>9</sup>, Aline Benjamin<sup>7</sup>, Flavia Sant'Anna<sup>7</sup>, Marina C. Figueiredo<sup>10</sup>, Vidya Mave<sup>11,12</sup>, Padmini Salgame<sup>13</sup>, Jerrold J. Ellner<sup>13</sup>, Timothy R. Sterling<sup>10</sup>, Marcelo Cordeiro-dos-Santos<sup>9</sup>, Bruno B. Andrade<sup>1,2,3,4,5,6,10,14\*†</sup> and Valeria C. Rolla<sup>7\*†</sup>

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Novel N. Chegou,  
Stellenbosch University, South Africa

### Reviewed by:

Katalin A. Wilkinson,  
Francis Crick Institute,  
United Kingdom  
Dhanasekaran Sivakumaran,  
University of Bergen, Norway

### \*Correspondence:

Bruno B. Andrade  
bruno.andrade@fiocruz.br

<sup>†</sup>These authors have contributed  
equally to this work and share  
first authorship

<sup>†</sup>These authors have contributed  
equally to this work and share  
senior authorship

### Specialty section:

This article was submitted to  
Microbial Immunology,  
a section of the journal  
Frontiers in Immunology

Received: 04 March 2022

Accepted: 18 May 2022

Published: 10 June 2022

### Citation:

Queiroz ATL, Araújo-Pereira M,  
Barreto-Duarte B, Gomes-Silva A,  
Costa AG, Andrade AMS, Miguez-  
Pinto JP, Spener-Gomes R,  
Souza AB, Benjamin A, Sant'Anna F,  
Figueiredo MC, Mave V, Salgame P,  
Ellner JJ, Sterling TR, Cordeiro-dos-  
Santos M, Andrade BB and Rolla VC  
(2022) Immunologic Biomarkers in  
Peripheral Blood of Persons With  
Tuberculosis and Advanced HIV.  
Front. Immunol. 13:890003.  
doi: 10.3389/fimmu.2022.890003

<sup>1</sup> Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil, <sup>2</sup> Multinational Organization Network Sponsoring Translational and Epidemiological Research Initiative, Salvador, Brazil, <sup>3</sup> Curso de Medicina, Universidade Faculdade de Tecnologia e Ciências (UNIFTC), Salvador, Brazil, <sup>4</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil, <sup>5</sup> Curso de Medicina, Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador, Brazil, <sup>6</sup> Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>7</sup> Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>8</sup> Laboratório Interdisciplinar de Pesquisas Médicas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>9</sup> Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema, Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil, <sup>10</sup> Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, United States, <sup>11</sup> Byramjee-Jeejeebhoy Government Medical College-Johns Hopkins University Clinical Research Site (BJGMC-JHU CRS), Pune, India, <sup>12</sup> School of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, United States, <sup>13</sup> Rutgers- New Jersey Medical School, Center for Emerging Pathogens, Newark, NJ, United States, <sup>14</sup> Curso de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, Brazil

**Introduction:** Tuberculosis (TB) is a common opportunistic infection among people living with HIV. Diagnostic tests such as culture, Xpert-MTB-RIF, and ULTRA have low sensitivity in paucibacillary TB disease; a blood biomarker could improve TB diagnostic capabilities. We assessed soluble factors to identify biomarkers associated with TB among persons with advanced HIV.

**Methods:** A case-control (1:1) study was conducted, with participants from Rio de Janeiro and Manaus, Brazil. People living with HIV presenting with CD4 count  $\leq 100$  cells/mm<sup>3</sup> were eligible to participate. Cases had culture-confirmed TB (N=15) (positive for *Mycobacterium tuberculosis* [Mtb]); controls had HIV-infection only (N=15). Study visits included baseline, month 2 and end of TB therapy, during which samples of peripheral blood were obtained. A panel containing 29 biomarkers including cytokines, chemokines and growth factors was utilized to assess candidate biomarkers using Luminex technology in cryopreserved EDTA plasma samples. We used neural network analysis, based on machine learning, to identify biomarkers (single or in combination) that best distinguished cases from controls. Additional multi-dimensional analyses provided detailed profiling of the systemic inflammatory environment in cases and controls.

**Results:** Median CD4 count and HIV-1 RNA load values were similar between groups at all timepoints. Persons with TB had lower body mass index (BMI) (median=19.6, Interquartile Range [IQR]=18.6-22.3) than controls (23.7; IQR: 21.8 = 25.5,  $p=0.004$ ). TB coinfection was also associated with increased frequency of other comorbidities. The overall profile of plasma cytokines, chemokines and growth factors were distinct between



# Effect of Dysglycemia on Urinary Lipid Mediator Profiles in Persons With Pulmonary Tuberculosis

María B. Arriaga<sup>1,2,3,4†</sup>, Farina Karim<sup>5†</sup>, Artur T.L. Queiroz<sup>2,6†</sup>, Mariana Araújo-Pereira<sup>1,2,3†</sup>, Beatriz Barreto-Duarte<sup>1,2,7†</sup>, Caio Sales<sup>2,7</sup>, Mahomed-Yunus S. Moosa<sup>8</sup>, Matilda Mazibuko<sup>5</sup>, Ginger L. Milne<sup>9</sup>, Fernanda Maruri<sup>10</sup>, Carlos Henrique Serezani<sup>10</sup>, John R. Koethe<sup>10</sup>, Marina C. Figueiredo<sup>10</sup>, Afrânio L. Kritski<sup>11</sup>, Marcelo Cordeiro-Santos<sup>12,13,14</sup>, Valeria C. Rolla<sup>15</sup>, Timothy R. Sterling<sup>10‡</sup>, Alasdair Leslie<sup>8,16‡</sup>, Bruno B. Andrade<sup>1,2,3,7,10,17\*‡</sup> and the RePORT Brazil and South Africa consortia

<sup>1</sup> Laboratório de Inflamação e Biomarcadores, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil, <sup>2</sup> Multinational Organization Network Sponsoring Translational and Epidemiological Research (MONSTER) Initiative, Salvador, Brazil, <sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil, <sup>4</sup> Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru, <sup>5</sup> Department of Infectious Diseases, Nelson R. Mandela School of Clinical Medicine, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa, <sup>6</sup> Center of Data and Knowledge Integration for Health (CIDACS), Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil, <sup>7</sup> Curso de Medicina, Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador, Brazil, <sup>8</sup> Africa Health Research Institute, Durban, South Africa, <sup>9</sup> Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, United States, <sup>10</sup> Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, United States, <sup>11</sup> Programa Acadêmico de Tuberculose da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>12</sup> Fundação Medicina Tropical Dr Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil, <sup>13</sup> Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brazil, <sup>14</sup> Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brazil, <sup>15</sup> Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacteriose, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>16</sup> Division of Infection and Immunity, University College London, London, United Kingdom, <sup>17</sup> Curso de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, Brazil

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Danuta Radzich,  
McGill University, Canada

### Reviewed by:

Rossella Lianì,  
G. d'Annunzio University of Chieti and  
Pescara, Italy  
Valmore Bermúdez,  
Simón Bolívar University, Colombia

### \*Correspondence:

Bruno B. Andrade  
bruno.andrade@fiocruz.br  
Alasdair Leslie  
al.leslie@ahri.org

<sup>†</sup>These authors have contributed  
equally to this work

<sup>‡</sup>These authors have contributed  
equally to this work

### Specialty section:

This article was submitted to  
Cytokines and Soluble  
Mediators in Immunity,  
a section of the journal  
Frontiers in Immunology

Received: 13 April 2022

Accepted: 20 June 2022

Published: 08 July 2022

**Background:** Oxidized lipid mediators such as eicosanoids play a central role in the inflammatory response associated with tuberculosis (TB) pathogenesis. Diabetes mellitus (DM) leads to marked changes in lipid mediators in persons with TB. However, the associations between diabetes-related changes in lipid mediators and clearance of *M. tuberculosis* (Mtb) among persons on anti-TB treatment (ATT) are unknown. Quantification of urinary eicosanoid metabolites can provide insights into the circulating lipid mediators involved in Mtb immune responses.

**Methods:** We conducted a multi-site prospective observational study among adults with drug-sensitive pulmonary TB and controls without active TB; both groups had subgroups with or without dysglycemia at baseline. Participants were enrolled from RePORT-Brazil (Salvador site) and RePORT-South Africa (Durban site) and stratified according to TB status and baseline glycated hemoglobin levels: a) TB-dysglycemia (n=69); b) TB-normoglycemia (n=64); c) non-TB/dysglycemia (n=31); d) non-TB/non-dysglycemia (n=29). We evaluated the following urinary eicosanoid metabolites: 11 $\alpha$ -hydroxy-9,15-dioxo-2,3,4,5-tetranor-prostane-1,20-dioic acid (major urinary metabolite of

### 9.3.2. Resumos em Anais de Eventos Científicos

1. RODRIGUES, MFS; SOUZA, AB; SÉKULA, SB; MOTA, DT; SANTOS, MC. Impacto da Implementação do Teste Rápido Molecular para o Diagnóstico da Tuberculose em Três Municípios de Fronteira do Estado do Amazonas. In: Anais do 13º Congresso Internacional da Rede Unida, Manaus, Amazonas, 2018.
2. PRINTES, VS; SAFE, IP; JESUS, JS; GARCIA, LS; SANTOS, MC; SOUZA, AB. Comparação entre meios de cultura para diagnóstico e controle de tratamento de pacientes co-infectados TB/HIV. In: Anais do 54º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (MEDTROP 2018), Olinda-PE, 2018.
3. SANTOS, MC; SOUZA, AB; GARCIA, LS; BERARDI-MAGALHÃES, F; SANTOS, PJ. APACHE II e IV, SAPS 3 e SOFA como preditores de letalidade em pacientes co-infectados TB/HIV: Um Estudo Prospectivo. In: Anais do 54º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (MEDTROP 2018), Olinda-PE, 2018.
4. TRAJMAN, A; SANTOS, MC; SOUZA, AB; ESMAIL, A; LIPMAN, M; CEREZALES, MS; NOGUERA AJ; DHEDA, K. A novel blood-based triage test, Immiprint®-TB, to rule out active tuberculosis: a prospective multicentre study. In: 50th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), 2019, Hyderabad.. In: The International and Lung Disease Journal of Tuberculosis., 2019, Paris. The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), 2019.