

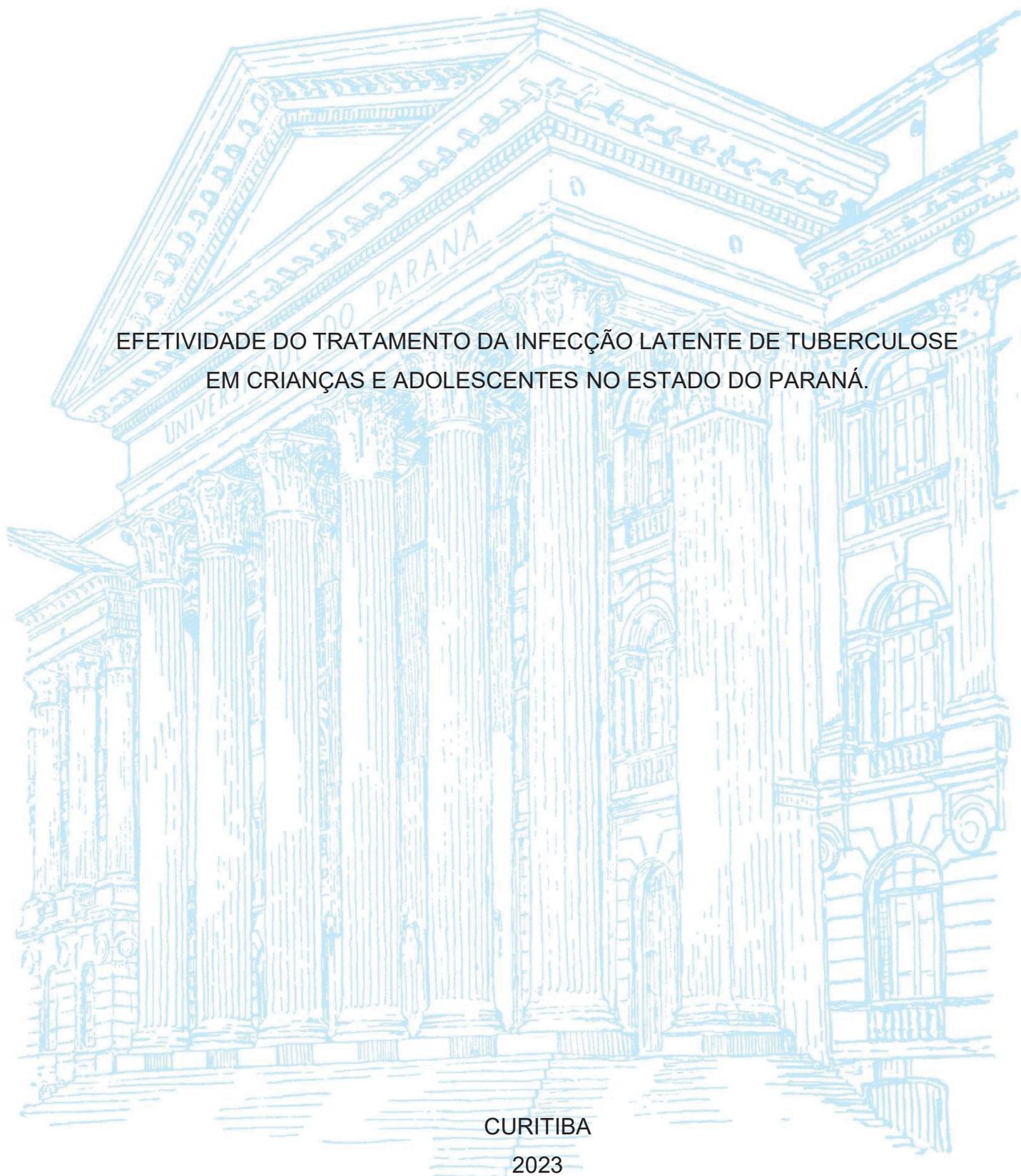
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

TONY TANNOUS TAHAN

EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE DE TUBERCULOSE  
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NO ESTADO DO PARANÁ.

CURITIBA

2023



TONY TANNOUS TAHAN

EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE DE TUBERCULOSE  
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NO ESTADO DO PARANÁ.

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Pediatria.

Orientadora: Profa. Dra. Cristina de Oliveira Rodrigues  
Coorientadora Profa. Dra. Andrea Maciel de Oliveira Rossoni

CURITIBA

2023

T128 Tahan, Tony Tannous

Efetividade do tratamento da infecção latente de tuberculose em crianças e adolescentes no estado do Paraná [recurso eletrônico] / Tony Tannous Tahan. – Curitiba, 2023.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Cristina de Oliveira Rodrigues

Coorientadora: Profa. Dra. Andrea Maciel de Oliveira Rossoni

1. Tuberculose – Prevenção e controle. 2. Neonatologia.  
3. Infecção latente. I. Rodrigues, Cristina de Oliveira. II. Rossoni, Andrea Maciel de Oliveira. III. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR  
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA  
JORDÃO CRB 9/991

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **TONY TANNOUS TAHAN** intitulada: **EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE DE TUBERCULOSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NO ESTADO DO PARANÁ**, sob orientação da Profa. Dra. CRISTINA DE OLIVEIRA RODRIGUES, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 11 de Abril de 2023.

Assinatura Eletrônica

11/04/2023 16:54:59.0

CRISTINA DE OLIVEIRA RODRIGUES

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

11/04/2023 17:16:24.0

MARION BURGER

Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO  
PARANÁ- PUCPR)

Assinatura Eletrônica

11/04/2023 16:27:02.0

DEBORA CARLA CHONG E SILVA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

13/04/2023 00:26:50.0

ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA ROSSONI

Coorientador(a)

Assinatura Eletrônica

11/04/2023 16:30:10.0

VICTOR HORACIO DE SOUZA COSTA JUNIOR

Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO  
PARANÁ- PUCPR)

Dedico este trabalho a todos os que me ajudaram ao longo desta caminhada. Em especial, à minha família, que sem eles não seria nada: Tannous Georges Saad Tahan, Daad Tannous Saad Tahan (*in memoriam*), Ricardo Tannous Tahan, Fernando Tannous Tahan, Soraya Tannous Tahan, Carolina Tahan Hisatugo, Pedro Hisatugo, Maria Sílvia Hisatugo, Aparecida Teodoro de Oliveira, Família Habib Antonius Georges, Família Chamun Saade, Família Abdou, Ana Alair Fernandes e Mauricio César Soares.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente à Prof.<sup>a</sup> Dra. Cristina de Oliveira Rodrigues, Professora Titular do Departamento de Pediatria do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Diretora do Curso de Medicina – Campus Toledo da UFPR e Orientadora desta tese, minha eterna ídola, sou seu fã. Pelos ensinamentos, paciência, presença constante em todas as etapas deste estudo e acima de tudo pela amizade! Apoio não só na tese, mas em grande parte da minha vida acadêmica e pessoal; desde a graduação, residência, mestrado e agora doutorado sempre é minha fonte inspiradora e exemplo com sua presença suprema.

A Prof.<sup>a</sup> Dra. Andrea Maciel de Oliveira Rossoni, Coidealizadora e Coorientadora deste estudo, sua presença é magnânima na minha vida, sempre paciente e presente nos estudos e que me apoiou desde os primeiros até os últimos passos na arte desta pesquisa científica, e a quem eu muito admiro e respeito. Sempre me orientou levando-me a grandes oportunidades de crescimento. E por ser minha companheira do dia a dia nos trabalhos, meus sinceros agradecimentos e eterna gratidão.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Suzana Nesi França, Chefe do Departamento de Pediatria do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, pela oportunidade da realização deste trabalho e com condução da pediatria com grande maestria.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva, Vice-Chefe do Departamento de Pediatria do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, por me acompanhar também em toda trajetória da pediatria e inclusive estava na chefia da pós-graduação quando este projeto foi aceito.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Débora Carla Chong e Silva, Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR, pela oportunidade da realização deste trabalho e ensinamentos durante o curso, além de sua amizade de ouro desde a época de residência na qual fomos contemporâneos.

Ao Prof. Dr. Israil Cat (*in memoriam*) o pai da pediatria do Hospital de Clínicas da UFPR, por ser um grande exemplo de vida.

Aos Prof. Dr. Isac Bruck e Prof. Dra. Marizilda Martins Gavriloff que sempre estiveram ao meu lado em pesquisas científica, sendo fontes inspiradoras de sabedoria.

Aos Prof. Dr. Carlos Antônio Riedi representando os demais professores e amigos do Departamento de Pediatria da UFPR, por todo aprendizado que me proporcionaram, base da minha formação em Pediatria e em Infectologia Pediátrica. Meu respeito e gratidão. E obrigado pelas contribuições na banca de qualificação.

A minha amiga Dra. Cristine Secco Rosario que representa os discentes na pós-graduação, pela sua amizade e grande colaboração nos meus estudos e qualificação desta tese.

Às queridas secretárias Mariana Suemi Onuki Manetti e Claudia Camargo da Silva Vilela, representando respectivamente a pós-graduação e departamento de Pediatria que sempre estiveram prontamente me apoiando nas decisões e passos da pediatria e para o desenvolvimento desta tese.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Betina Mendez de Alcântara Gabardo, e Dra. Tatiane Emi Hirose, amigas e colegas de trabalho, pela amizade e apoio incondicional. Agradeço a Deus por nos colocar juntos nessa caminhada. À Prof.<sup>a</sup> Dra. Betina Mendez de Alcântara Gabardo também agradeço por sua ideia pioneira no Brasil em criar a ficha de notificação de infecção latente no Paraná e que serviu de modelo para o Brasil

Ao Dr. Eduardo Kaehler Meister, meu “paaaaai” e amigo de todas as horas, pela amizade no dia a dia e com quem posso sempre contar com o apoio.

A querida Dra. Marion Burger representando todos meus amigos infectopediatras, além de ter sido minha orientadora do mestrado, e que me ensinou os primeiros passos da pesquisa acadêmica.

Ao grande amigo Victor Horácio Costa Júnior, atual presidente da SPP, onde tenho muito prazer e orgulho de fazer parte e também por proporcionar o exercício acadêmico, por seu exemplo de vida.

A toda equipe que trabalho junto à clínica Crescere pela amizade e companheirismos de todas as horas.

A todo grupo da BEEP SAÚDE no qual participo com muito gosto e onde posso auxiliar com todo aprendizado da infectopediatria

À Prof.<sup>a</sup> Juliana Taques Pessoa da Silveira e Prof.<sup>a</sup> Dra. Simoni Pimenta de Oliveira, pela ajuda com o acesso aos dados epidemiológicos.

À Prof. Mauricio Bedim dos Santos, professor do Curso de Medicina do Campus Toledo da UFPR, pela ajuda com as análises estatísticas.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, expresso meu sincero reconhecimento e gratidão.

Meu especial agradecimento a todas as crianças e familiares que colaboraram como sujeitos da pesquisa.

*“Você nunca sabe que resultados virão da sua ação.  
Mas se você não fizer nada, não existirão resultados.”*  
(Mahatma Gandhi, 1869-1948)

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A *End TB Strategy*, proposta pela Organização Mundial da Saúde, recomenda o tratamento da infecção latente por tuberculose como uma estratégia crucial para a redução da taxa de incidência da doença. **OBJETIVO:** Analisar a efetividade, segurança e desfechos do tratamento preventivo da tuberculose (TPT) em crianças e adolescentes no Estado do Paraná, região sul do Brasil e os fatores associados ao adoecimento. **MÉTODOS:** Estudo de coorte retrospectiva, com utilização de dados secundários dos sistemas de informação do TPT do Estado do Paraná de 2009 a 2016 e dos casos de tuberculose do Brasil entre 2009 e 2018. Para análise, os indivíduos foram divididos em 2 grupos. O primeiro, para avaliar o TPT em crianças e adolescentes de 3 meses a 18 anos de idade, e o segundo, com crianças até 3 meses de idade, para avaliar a quimioprofilaxia primária. **RESULTADOS:** No primeiro grupo, foram incluídos 1.397 indivíduos. Em 95,4%, a indicação do TPT foi história de contato com paciente-índice com tuberculose pulmonar. A isoniazida foi utilizada em 99,9% dos TPT e 87,7% completaram o tratamento. A proteção do TPT foi de 98,7%. Entre os 18 que evoluíram com TB, 14 (77,8%) adoeceram mais de 2 anos após o TPT e 4 (22,2%) nos dois primeiros anos ( $p < 0,001$ ). Não se observaram possíveis fatores de risco associados ao adoecimento. Eventos adversos foram relatados em 3,3%, sendo a maioria gastrointestinais. A medicação necessitou ser descontinuada em apenas 2 (0,1%) casos devido a eventos adversos. No segundo grupo, foram incluídos 24 RN em quimioprofilaxia primária, com idade de início do tratamento, de 0 a 87 dias (mediana de 23 dias). Em 95,8% o contato era domiciliar sendo em 33,3% a mãe. Evolutivamente 20,8% crianças apresentaram prova tuberculínica reatora; 83,3% completaram a quimioprofilaxia e apenas duas apresentaram eventos adversos (gastrointestinais). Nesse segundo grupo, nenhuma criança evoluiu com TB ou foi a óbito no período mínimo de 2 anos de acompanhamento. **CONCLUSÃO:** Em condições de rotina dos serviços de saúde, o TPT para crianças e adolescentes apresentou uma baixa taxa de adoecimento, principalmente nos primeiros dois anos após o término do tratamento, com uma boa tolerabilidade e uma boa adesão ao tratamento. O TPT deve ser incentivado para que as metas da *End TB Strategy* possam ser alcançadas, porém estudos com novos esquemas, principalmente no período neonatal, devem ser realizados em cenários da vida real.

Palavras-chave: Prevenção; contatos domésticos; tuberculose congênita; pediatria; neonatologia.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The End TB Strategy, proposed by the World Health Organization, recommends the treatment of latent tuberculosis as a fundamental strategy for reducing the incidence of the disease. **OBJECTIVE:** To analyze the effectiveness, safety, outcomes, and associated factors of tuberculosis preventive treatment (TPT) in children and adolescents in the State of Paraná, southern Brazil. **METHODS:** Observational cohort study, with retrospective collection of secondary data from the TPT information systems of the state of Paraná from 2009 to 2016, and tuberculosis in Brazil from 2009 to 2018. Two groups were used for analysis. The first to evaluate the TPT in children and adolescents from 3 months to 18 years of age and the second was with children up to 3 months old, to evaluate primary chemoprophylaxis. **RESULTS:** In the first group, 1,397 subjects were included. In 95.4% of the individuals, the indication for TPT was a history of patient-index contact with pulmonary tuberculosis. Isoniazid was used in 99.9% of the cases with TPT, and 87.7% completed the treatment. The TPT protection rate was 98.7%. Among the 18 people who had TB, 14 (77.8%) became ill > 2 years after the treatment and 4 (22.2%) in the first two years ( $p < 0.001$ ). No risk factors associated with the illness were observed. Adverse events were reported in 3.3%, mostly gastrointestinal. The medication needed to be discontinued in only 2 (0.1%) cases due to adverse events. In the second group, 24 children who underwent primary chemoprophylaxis were included, and the age at treatment onset ranged from 0 to 87 days (median 23 days). In 95.8%, the contact was at home, with 33.3% being the mother. A total of 20.8% of the children presented a reactive tuberculin skin test, 83.3% completed chemoprophylaxis, and only two had adverse events (gastrointestinal). In this second group, no child developed TB or died during the minimum 2-year follow-up period. **CONCLUSION:** Under routine conditions of health services, TPT for children and adolescents showed a low rate of progression to TB, especially in the first two years after the end of treatment, with good tolerability and good adherence. TPT should be encouraged to achieve the End TB Strategy goals, but studies with new regimens, especially in the neonatal period, should be performed in real-life scenarios.

**Keywords:** Prevention; domestic contacts; congenital tuberculosis; prevention to mother-to-child transmission (PMTCT)

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – FATORES QUE INFLUENCIAM A RESPOSTA IMUNOLÓGICA DA TUBERCULOSE .....	22
FIGURA 2 – E-MAIL DE ACEITE DA PUBLICAÇÃO .....	42

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – INDICAÇÕES DO TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE PELO <i>MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS</i> .....	25
QUADRO 2 – ESQUEMAS PARA TRATAMENTO PREVENTIVO DA TUBERCULOSE NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA.....	26

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

3HP	3 meses de isoniazida e rifapentina
ILTB	Infecção latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MS – BR	Ministério de Saúde do Brasil
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPD	Derivado proteico purificado
PT	Prova tuberculínica
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
RNs	Recém-nascidos
SESA/PR	Secretaria de Estado da Saúde do Paraná
SIM	Sistemas de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TB	Tuberculose
TB-HIV	Coinfecção TB-HIV
TB MDR	TB multirresistente
TB XDR	TB extensivamente resistente
Th1	Linfócito T auxiliar tipo 1
Th2	Linfócito T auxiliar tipo 2
TPT	Tratamento preventivo da tuberculose
UFPR	Universidade Federal do Paraná

## LISTA DE SÍMBOLOS

® - Marca registrada

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
1.1 JUSTIFICATIVA .....	18
1.2 OBJETIVOS .....	19
1.2.1 Objetivo geral .....	19
1.2.2 Objetivos específicos.....	19
1.3 MODELO DE APRESENTAÇÃO DA TESE .....	19
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>20</b>
2.1 IMPORTÂNCIA E EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE .....	20
2.2 FORMAS DE CONTROLE DA TUBERCULOSE.....	20
2.2.1 Infecção Latente pelo <i>Mycobacterium Tuberculosis (M. tuberculosis)</i> .....	21
2.2.2 Diagnóstico da Infecção Latente pelo <i>M. tuberculosis</i> .....	24
2.2.3 Indicação do tratamento da Infecção Latente pelo <i>M. tuberculosis</i> .....	25
2.2.4 Esquemas terapêuticos para Infecção Latente pelo <i>M. tuberculosis</i> .....	25
2.2.4.1 Eficácia e eventos adversos do TPT para Infecção Latente .....	28
2.2.4.2 Notificação do tratamento da Infecção Latente pelo <i>M. tuberculosis</i> .....	28
2.2.4.3 Cascata de cuidado do paciente contato de TB.....	29
2.3 QUIMIOPROFILAXIA PRIMÁRIA .....	30
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>32</b>
<b>4 APRESENTAÇÃO DOS ARTIGOS</b> .....	<b>35</b>
4.1 ARTIGO 1 – TUBERCULOSIS PREVENTIVE TREATMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: AN OBSERVATIONAL STUDY OF SECONDARY DATA.....	35
4.2 ARTIGO 2 –TUBERCULOSIS PREVENTIVE TREATMENTS IN NEWBORNS (SUBMETIDO EM 13 DE JANEIRO 2023 PARA ARCHIVES OF PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES, FIGURA 2) .....	42
<b>5 CONCLUSÕES</b> .....	<b>49</b>
5.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	49
5.2 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS .....	50
<b>6 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>51</b>
<b>ANEXO 1 – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DO TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE DA TUBERCULOSE, PARANÁ, 2009-2016</b> .....	<b>55</b>
<b>ANEXO 2 – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISAS EM SERES HUMANOS – HOSPITAL DO TRABALHADOR SES/PR</b> .....	<b>56</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é considerada uma das principais causas de óbito por doenças infecciosas no mundo. O Brasil faz parte dos países prioritários em relação a esse agravo, devido a sua alta carga de doença e alta taxa de coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (TB-HIV). Uma das principais ferramentas para erradicação da TB é a prevenção.(1–3) De acordo com a *End TB Strategy* proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o tratamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) é uma estratégia crucial para a redução da taxa de incidência da doença.(2) A identificação precoce de indivíduos com ILTB, seguidado tratamento farmacológico são as principais intervenções capazes de conter a progressão para TB ativa.

A reunião de especialistas das Nações Unidas em 2018 recomendou a administração de 6 milhões de tratamentos preventivos da tuberculose (TPT) para pessoas vivendo com HIV (PVHIV), 4 milhões de TPT para crianças com ILTB com idade inferior a 5 anos e 20 milhões para contatos infectados com 5 anos ou mais de idade, por serem esses os grupos que contribuem com o maior número de novos doentes de TB.(4) Também como parte desse cenário, a proteção dos recém-nascidos (RNs) do adoecimento, quando expostos a casos de TB bacilífera, se dá por meio do TPT, conhecido como quimioprofilaxia primária.(5)

Em 2009, o Estado do Paraná foi pioneiro no Brasil ao instituir a notificação da ILTB. Em 2017, o Ministério da Saúde do Brasil (MS – BR) recomendou a notificação de forma não compulsória, fornecendo um sistema de notificação nacional específica para o TPT e orientando condicionar a notificação ao fornecimento do tratamento medicamentoso. A partir de 2018 esta notificação tornou-se compulsória em todo país, contribuindo na cascata de controle da TB com mais uma ferramenta para embasar as condutas e estratégias para o TPT.(6)

O MS – BR tem por meta atingir menos de 10 casos de TB por 100.000 habitantes até o ano de 2035.(7) Entre as ações propostas, além do sistema de vigilância de TPT, incorporou, em 2018, novos testes diagnósticos e e novos regimes terapêuticos da ILTB para crianças e PVHIV.(8,9)

Nos ensaios clínicos randomizados, os diferentes regimes para TPT reduzem substancialmente o risco de adoecimento em pessoas com ILTB, tanto nas PVHIV (10,11) quanto naquelas sem infecção por HIV (12). Entretanto, a efetividade do TPT em condições de rotina pragmática tem sido pouco estudada. Questiona-se, por exemplo, se fatores como a adesão ao tratamento estabelecido em situação de rotina nos programas da atenção primária à saúde poderiam interferir nos resultados, quando comparados aos encontrados nos ensaios clínicos controlados, sendo esta, uma lacuna a se estudar.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

Trata-se de um estudo inédito no Brasil que visa analisar os casos de crianças e adolescentes que realizaram TPT. O estudo foi conduzido com a coleta de dados das fichas de notificação deste agravo, que estão sob os cuidados da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (SESA/PR), notificação esta implantada desde 2009. A relevância do estudo está em avaliar, em um cenário de vida real, se as crianças e adolescentes que foram submetidas a este tratamento preventivo desenvolveram ou não TB (efetividade). Também é objeto de estudo verificar se este tratamento está sendo seguido conforme preconizado pelo MS – BR (adesão), bem como avaliar se houve eventos adversos relacionados (segurança). Os resultados obtidos poderão fomentar as políticas públicas de saúde com vistas a atingir as metas de controle da TB no Brasil.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo geral

Analisar a efetividade, segurança e desfechos do TPT em crianças e adolescentes no Estado do Paraná.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- Descrever os dados demográficos e clínicos das crianças e adolescentes submetidas ao TPT no estado do Paraná e comparar essas características entre as que evoluíram com TB doença (grupo doente) com aquelas que não desenvolveram o agravo (grupo infectado).
- Descrever a população que desenvolveu TB ativa (grupo doente) após a TPT.
- Descrever os casos notificados de RN submetidos à quimioprofilaxia primária e avaliar a efetividade desse tratamento quanto à prevenção para evolução de TB doença nessa população.

## 1.3 MODELO DE APRESENTAÇÃO DA TESE

Modelo misto de tese composta por introdução, revisão de literatura, materiais e métodos e 2 artigos referentes ao tema com publicação em revista de impacto A ou B1 e B2, conclusões e referências, como requisitos para defesa de tese de doutorado do programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e Adolescente do Setor de Ciências da Saúde da UFPR.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 IMPORTÂNCIA E EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE

Apesar da tuberculose ser uma doença milenar, continua sendo um desafio para a saúde pública mundial pela alta morbimortalidade. Antes da pandemia COVID-19 era a primeira causa de óbito por um único agente infeccioso. E atualmente, segundo a OMS, com as reorganizações das ações, serviços e sistemas de saúde em todo o mundo, necessárias pela pandemia, reverteu-se anos de progresso no controle da TB.(3)

No Brasil, em 2021, foram notificados 68.271 casos novos de TB, o que equivale a um coeficiente de incidência de 32,0 casos por 100 mil habitantes, sendo 3% desse total em crianças menores de 15 anos. Foram registrados 4.543 óbitos em 2020, correspondendo a um coeficiente de mortalidade de 2,1 óbitos por 100 mil habitantes, seguindo a tendência da série histórica de análise de óbitos por TB no país.(13)

No Paraná, em 2022, foram diagnosticados 2.233 casos novos de TB, que correspondem a incidência de 20,4/100 mil habitantes, com 178 óbitos (coeficiente de mortalidade de 1,6/100 mil habitantes). (Dados não publicados, fornecidos pela SESA/DAV/CVIE/DCIST: SINAN-NET e SIM, 2023)

Em 2014 a OMS elencou 30 países como prioritários para o enfrentamento da TB. A alta carga da doença, a alta coinfeção TB-HIV e/ou o alto índice de TB drogarresistente, seriam os fatores necessários para o ingresso nessa lista. O Brasil se encontra nessa relação, pelas duas primeiras situações.(3)

### 2.2 FORMAS DE CONTROLE DA TUBERCULOSE

O enfrentamento da TB é complexo, por ser uma doença crônica, com longo período de tratamento e gerar uma grande demanda dos serviços de saúde. Como agravante, apresenta importantes determinantes sociais.

Para o controle da doença é necessário um diagnóstico adequado e precoce, cortando o ciclo de transmissão, além de medidas de prevenção primária como a vacinação e a quimioprofilaxia primária e a prevenção secundária, que seria o TPT,

priorizando pessoas recém infectas ou com fatores de risco aumentado para o adoecimento, denominada de tratamento da ILTB.

### 2.2.1 Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (*M. tuberculosis*)

Alguns indivíduos após contato com o bacilo da TB, oriundo de aerossóis de pessoas com a TB pulmonar ou laríngea bacilíferas, podem se infectar e permanecer com os bacilos viáveis em seu organismo sem o desenvolvimento da doença. Este estado de infecção com resposta imunológica persistente, sem o desenvolvimento da doença ativa, é denominado de ILTB.(1)

A vigilância da ILTB estrutura-se em 5 pilares fundamentais (6):

1. Identificação das pessoas com maior probabilidade de ILTB ou com maior risco de adoecimento para TB ativa;
2. Identificação de pessoas com ILTB;
3. Indicação correta do tratamento e acompanhamento adequado;
4. Notificação das pessoas que irão realizar o tratamento da ILTB;
5. Monitoramento e avaliação da realização do tratamento da ILTB.

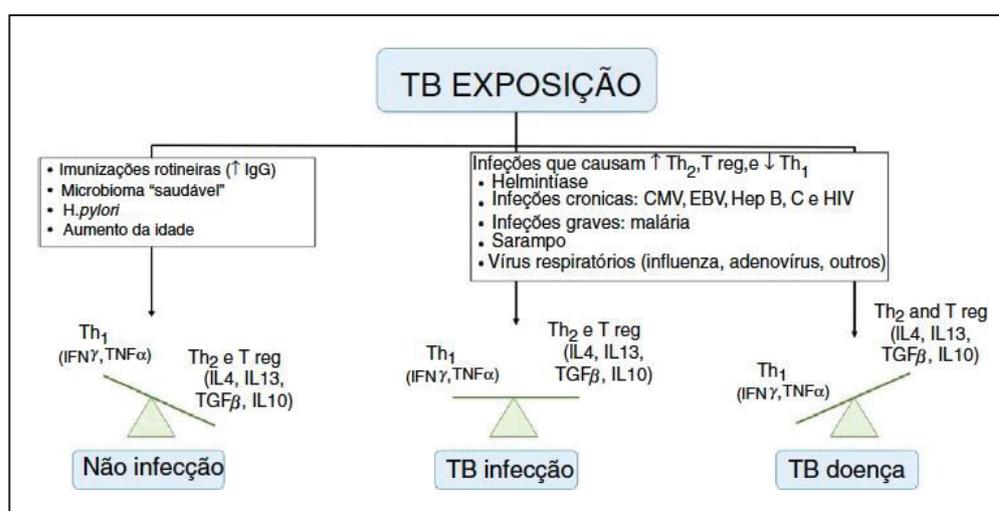
Destes, o tratamento farmacológico da ILTB é a principal intervenção capaz de prevenir a progressão para TB ativa nos indivíduos infectados e os grupos que mais se beneficiam com o TPT são os menores de 5 anos e PVHIV. Desta forma a investigação destas crianças quando expostas à TB torna-se uma prioridade nos programas de saúde pública.(6)

Conforme o *Global Report* da OMS de 2022, o percentual de TPT alcançado foi diverso, de acordo com o grupo alvo avaliado. Entre 2018 e 2021, no grupo total (crianças e adultos) esta taxa foi de 42% da meta mundial estimada, sendo realizados 12.5 milhões de TPT. Nos contatos domiciliares de TB, menores de 5 anos, o percentual atingido foi de 40% (1. 6 milhões). Já nas PVHIV o TPT atingiu mais de 100% da meta (10 milhões de tratamentos, dentre os 6 milhões de meta), em contraste com o grupo de contatos domiciliares de TB maiores de 5 anos de idade que foi de 3% (0,6 milhões).(3)

O maior risco de adoecimento ocorre nos primeiros dois anos após a primoinfecção pelo *M. tuberculosis*, conhecida como TB primária; mas o período de latência pode se estender por anos e mesmo décadas, no qual o paciente infectado pode desenvolver a TB pós-primária. Além da conversão recente, fatores relacionados à competência do sistema imunológico podem aumentar o risco de adoecimento. Entre eles destacam-se: doenças ou tratamentos imunossupressores, diabetes mellitus, desnutrição, infecção pelo HIV, a idade menor do que 2 anos ou maior do que 60 anos.(2)

Nem todo indivíduo infectado desenvolverá TB ativa. Crianças menores de cinco anos ou imunossuprimidos apresentam um risco aumentado de progressão para doença, porém o entendimento desse desequilíbrio ainda é limitado. Whittaker e cols. descreveram que a infecção por outro patógeno (vírus, bactérias, fungos e parasitas) poderia contribuir para o desenvolvimento da TB ativa, ao desequilibrar a resposta imunológica tipo Th<sub>1</sub>, Th<sub>2</sub> e T reguladores.(14) A relação de causalidade entre a TB e esses fatores de risco é difícil de se estabelecer, pois muitas dessas doenças têm distribuições geográficas sobrepostas. Além de doenças, outros fatores como vacinas, principalmente as de vírus vivo atenuado, por estimularem a produção de imunoglobulinas e interferon gama, podem diminuir o risco de adoecimento (Figura 1).(15)

FIGURA 1 – FATORES QUE INFLUENCIAM A RESPOSTA IMUNOLÓGICA DA TUBERCULOSE.



FONTE: Tahan *et al.* (2019)(16), adaptado de Whittaker *et al* (2019)(14)

NOTA: TB: tuberculose; IgG: imunoglobulinas G; Th: Linfócito T *helper*; Treg: T regulador; IL: interleucina; IFN: Interferon; TNF: fator de necrose tumoral; CMV: citomegalovírus; EBV: Epstein- Barr; Hep: hepatite.

O risco de progressão para doença é descrito como de 5% a 10% durante toda a vida, sendo mais importante principalmente nos primeiros 6 meses após a infecção, até 2 a 5 anos depois, e a faixa etária de maior risco os menores de cinco anos. Nesta população, o risco de adoecimento pode chegar até 56%.(17,18)

Em referência ao tempo de exposição necessário para ocorrer a infecção, não existe um consenso, pois depende de fatores, como a carga bacilar do caso fonte e o ambiente de exposição (ventilação, tamanho do espaço, proximidade com o caso e duração do contato). O último consenso australiano (2022) atribuiu 8 horas de contato como o tempo mínimo para um indivíduo se infectar, devendo ser considerado um período menor quando pessoas mais suscetíveis estão envolvidas ou participam de procedimentos de alta exposição, como indução de tosse ou intubação.(19) As recomendações do MS – BR de 2018 consideram o período de risco em voos, aqueles com duração acima de 8 horas.(20) Contudo, foi descrita em 2017 a investigação de um surto na Itália, com identificação de casos secundários em crianças, nos quais o contato com o caso fonte foi ocasional, num período menor de 30 minutos.(21) Este último dado interroga a obrigatoriedade de contatos duradouros para que o indivíduo se infecte.

Um quarto da população mundial é considerada portadora de ILTB; porém deve-se definir os grupos que seriam beneficiados com a identificação desta condição e a necessidade do TPT.(6,22) Os pacientes com história de contato com caso de TB bacilífera ou conversão tuberculínica no último ano, imunossuprimidos por medicamentos ou doença de base seriam os grupos prioritários a serem investigados.(6) No Brasil, atualmente considera-se com ILTB indivíduos com Prova Tuberculínica (PT) maior ou igual a 5mm, independente de idade, situação vacinal ou imunossupressão. Caso seja necessário o tratamento da ILTB, deve-se afastar previamente o diagnóstico de doença ativa, com avaliação clínica e radiografia de tórax.(23)

### 2.2.2 Diagnóstico da Infecção Latente pelo *M. tuberculosis*

A definição da infecção tuberculosa é feita por meio de testes indiretos, que avaliam um contato prévio com o *M. tuberculosis*. Atualmente existem dois testes rotineiros realizados no Brasil, a PT e o *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA).

A PT é realizada com a aplicação intradérmica do derivado proteico purificado (PPD-rt 23) e com leitura da reação local após 48 a 96h. Quando a endureção é  $\geq 5$ mm é considerada positiva, independentemente do *status* vacinal com BCG ou do grau de imunidade do indivíduo. Contudo, fatores como infecção por outras micobactérias ou vacina BCG recente (< 2 anos) podem influenciar e gerar falsos positivos. Por outro lado, situações como imunossupressão, desnutrição, doenças ou vacinas de vírus vivo atenuada no último mês, erros na técnica aplicação, TB disseminada/grave podem gerar resultados falsos negativos. Sua vantagem é ser um exame barato, sem necessidade de infraestrutura laboratorial para sua realização, poder ser realizado de forma sequencial e com estudos na literatura correlacionando sua positividade com adoecimento posterior.(23) Contudo necessita constante capacitação de pessoas para aplicação e leitura.

O IGRA, é um teste sanguíneo, que utiliza antígenos mais específicos que a PT e assim não sofre interferência da vacina BCG ou infecções por outras micobactérias como o *Mycobacterium avium*. Entre as vantagens em relação à PT, não é necessária uma segunda visita ao laboratório para sua leitura e por ser realizado *in vitro*, não há possibilidade de efeito *booster*. No entanto necessita de uma estrutura laboratorial mais especializada, tem um custo maior, não é recomendada a realização de testes seriados devido a possibilidade de reversão e conversão espontânea, apresenta índice de resultados indeterminados variados (dificultando sua interpretação) e sua confiabilidade ainda é questionada em crianças menores de 2 anos e em imunossuprimidos.(23)

Outras ferramentas vem sendo estudas no mundo, porém ainda sem liberação rotineira, como IGRA point-off care (24) e PT com PPD recombinante com derivados mais específicos.(25)

### 2.2.3 Indicação do tratamento da Infecção Latente pelo *M. tuberculosis*

As recomendações para o TPT dependem da combinação dos seguintes fatores: evidência ou probabilidade de ILTB, idade do indivíduo e risco de adoecimento. Conforme as orientações do MS – BR, os grupos com indicação de tratamento estão descritos no Quadro 1.

QUADRO 2 – INDICAÇÕES DO TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE PELO *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*.

Tratamento	
Tratar sem PT e sem IGRA	Tratar se PT ≥ 10 mm e IGRA positivo
1) Recém-nascido coabitantes de caso fonte de TB pulmonar ou laríngea, confirmado laboratorialmente 2) PVHIV contatos de TB pulmonar ou laríngea, confirmado laboratorialmente 3) PVHIV com CD4+ ≤ 350 células/μL 4) PVHIV com história de PT ou IGRA +, e não submetidas a TPT anterior 5) PVHIV com radiografia de tórax com cicatriz de TB, sem TPT anterior	11) Silicose 12) Neoplasias de cabeça e pescoço, linfomas e outras neoplasias hematológicas 13) Neoplasias em terapia imunossupressoras 14) Insuficiência renal em diálise 15) Diabetes mellitus 16) Indivíduos baixo peso (<85% do peso ideal) 17) Indivíduos tabagistas > 1 maço/dia 18) Indivíduos com calcificações isoladas (sem fibrose) na radiografia de tórax
Tratar se PT ≥ 5 mm ou IGRA positivo	Tratar se houver conversão tuberculínica (incremento de ≥ 10 mm, entre as PT sequenciais)
6) Contato de TB pulmonar ou laríngea, independentemente de BCG prévio 7) PVHIV com CD4+ > 350 células/μL 8) Alterações radiológicas fibróticas, sugestivas de sequelas de TB 9) Indivíduos em uso de inibidores do TNF-α ou corticosteroides dose imunossupressora 10) Indivíduos em pré-transplante em terapia imunossupressora	19) Indivíduos contatos de TB pulmonar ou laríngea confirmadas laboratorialmente 20) Profissionais de saúde 21) Trabalhadores de instituições de longa permanência

FONTE: Adaptada Brasil, 2018.(26)

NOTA: TB: Tuberculose; PT: prova tuberculínica; IGRA: *Interferon Gamma Release Assay*; PVHIV: pessoas vivendo com HIV; TPT: tratamento preventivo da TB

### 2.2.4 Esquemas terapêuticos para Infecção Latente pelo *M. tuberculosis*

Atualmente o termo mais recomendado para se referir ao tratamento da ILTB é o TPT, pois muitas vezes não há a confirmação da infecção com PT ou IGRA e se o risco de adoecimento e de infecção forem grandes, opta-se por realizar o tratamento sem essas evidências. Esse termo (TPT) é mais amplo e abrange tanto os indivíduos

sabidamente infectados (com evidência de infecção - exames positivos), como os indivíduos de grande risco de desenvolver TB (a citar: PV-HIV e imunossuprimidos).

As opções farmacológicas atuais recomendadas pelo MS – BR para o TPT em crianças e adolescentes estão apresentadas no quadro 2.

QUADRO 2 – ESQUEMAS PARA TRATAMENTO PREVENTIVO DA TUBERCULOSE NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA.

MEDICAMENTO	ESQUEMA	DOSE	TEMPO DE TRATAMENTO	OBS
Rifampicina (R) + Isoniazida (H)	3RH	Comprimidos dispersíveis (rifampicina 75 mg + isoniazida 50 mg) • 4 a 7 kg: 1 cp • 8 a 11 kg: 2 cp • 12 a 15 kg: 3 cp • 16 a 24 kg: 4 cp	90 doses, com tomadas diárias (em até 5 meses)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crianças de 4 a 25 kg</li> <li>• HIV negativas</li> <li>• Em jejum</li> </ul>
Rifapentina (P) + Isoniazida (H)	3HP	Comprimidos (rifapentina 150 mg + isoniazida 100 mg) • 10 a 15 kg: 2 cp (P) + 3 cp (H) • 16 a 23 kg: 3 cp (P) + 5 cp (H) • 24 a 30 kg: 4 cp (P) + 6 cp (H) • > 30 kg: 5 cp (P) + 7 cp (H)	12 doses, com tomadas semanais (em até 15 semanas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; de 2 anos</li> <li>• HIV negativas</li> <li>• Isoniazida em jejum e rifapentina com alimentos</li> </ul>
Isoniazida (H)	6H OU 9H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-10 mg/kg/dose</li> <li>• Dose máxima: 300 mg/dia</li> </ul>	180 doses, com tomadas diárias (em até 9 meses) ou 270 doses, com tomadas diárias (em até 12 meses)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Em jejum</li> </ul>
Rifampicina (R)*	4R	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-15 mg/kg/dose</li> <li>• Dose máxima: 600 mg/d</li> </ul>	120 doses, com tomadas diárias (em até 6 meses)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Em jejum</li> </ul>

FONTE: Adaptada Tahan, 2019.(16) e Brasil, 2021.(27)

NOTA: \*Atualmente indisponível pela falta de insumo; CP: comprimido

Nos esquemas terapêuticos, o mais importante é o número de doses administradas e não somente o tempo de tratamento. Recomenda-se a utilização de um número pré-estabelecido de doses que devem ser tomadas em um período máximo de tempo; as doses e tempo variam conforme o esquema (Quadro 2). Assim

podem ser permitidas falhas nas tomadas de doses, que podem ser contínuas ou intermitentes, desde que não ultrapassem o tempo máximo para término do esquema. O MS – BR considera tratamento completo com até 80% das doses tomadas. Caso esse percentual não seja atingido no tempo máximo, o esquema deve ser reiniciado.(26)

O esquema com a isoniazida isolada, foi o mais amplamente utilizado, porém, com as novas opções de melhor posologia, vem sendo gradativamente substituído.

Para os contatos de casos de TB com resistência extensiva ou TB multirresistente aos medicamentos habitualmente utilizados, não há evidência suficiente para o TPT. Recomenda-se uma avaliação individualizadas dos contatos de casos de TB multirresistente ou extensivamente resistente (TB MDR ou TB XDR) para a identificação de possíveis casos de TB ativa e de ILTB. Quando ILTB for identificada, recomenda-se o acompanhamento periódico por pelo menos dois anos a fim de se identificar precocemente sinais de TB ativa. Esquemas com levofloxacina vem sendo estudados como uma alternativa terapêutica para TPT nestes casos (28).

Os esquemas de TPT sofrem mudanças de acordo com as recomendações locais, sendo influenciados pela incidência da TB e do HIV na região, acesso da população à realização de exames e aplicabilidade das políticas recomendadas. Como exemplo, em recente publicação sobre TPT na África, três países foram avaliados. Na Argélia o tratamento com isoniazida somente é recomendado em menores de 5 anos com PT  $\geq 10$  mm. No Marrocos as diretrizes estão sendo reescritas e a quimioprevenção com isoniazida por 6 meses é recomendada em crianças saudáveis menores de 5 anos de idade que não foram vacinados com BCG e com PT reatora  $\geq 6$  mm e naqueles que foram vacinados com BCG, com uma PT  $\geq 15$  mm. Na Tunísia recomenda-se TPT com isoniazida e rifapentina por 3 meses para crianças menores de 5 anos com ILTB, com PT maior ou igual a 10 mm. (29).

É importante salientar que antes de se efetuar o tratamento da ILTB deve-se sempre investigar sinais e sintomas clínicos sugestivos de TB ativa e, na presença de qualquer suspeita, investigar a TB ativa e não tratar a ILTB de imediato até que se tenha o diagnóstico correto. (23).

#### 2.2.4.1 Eficácia e eventos adversos do TPT para Infecção Latente

O TPT com isoniazida reduz o risco de adoecimento por TB ativa em 60% a 90%. Essa variação deve-se à duração do tratamento e a adesão do paciente. (23) Pelo longo tempo de tratamento, esse esquema foi associado a pior adesão, o que pode comprometer a efetividade da droga. Nos adultos, o tratamento com 4 meses de rifampicina demonstra ser mais seguro e ter taxas de conclusão superiores quando comparado ao esquema com 9 meses de isoniazida. Estudos em crianças demonstraram também as vantagens de adesão, eficácia e segurança de 4 meses de rifampicina comparados com 9 meses de isoniazida (30,31). Swindells e cols. conduziram um estudo randômico, com 3000 participantes, aberto, de fase 3, com evidência de não inferioridade da eficácia e a segurança do regime de 1 mês de rifapentina e isoniazida diárias, comparando com 9 meses de isoniazida isolada em pacientes infectados pelo HIV que viviam em áreas de alta prevalência de TB ou que apresentavam evidências de ILTB. (32). Outro estudo conduzido em pacientes asiáticos com ILTB, com idade maior ou igual a 12 anos, comparou o regime de 9 meses de isoniazida com o regime de 3HP; os autores observaram que houve uma taxa de conclusão maior com menor hepatotoxicidade e boa tolerância com o esquema 3HP. (33) O MS – BR adota e estimula desde 2021 que o esquema 3HP seja o principal a ser utilizado, quando possível, pela boa adesão e baixa toxicidade.(6)

De um modo geral os esquemas terapêuticos e profiláticos na pediatria, independente do esquema utilizado, apresentam raros efeitos adversos, sendo os mais importantes os gastrointestinais.(26,31)

#### 2.2.4.2 Notificação do tratamento da Infecção Latente pelo *M. tuberculosis*

A carga global da ILTB não é conhecida com precisão, mas estima-se que um quarto da população mundial seja infectada. No entanto, há grande variação entre os países e as diferentes faixas etárias, com algumas regiões do mundo caracterizadas pela maioria de sua população ser infectada após os 40 anos de idade. Assim, os programas de notificação auxiliam no controle e tomadas de decisões, devendo ser estimulados e analisados periodicamente (3).

Em 2009, o Estado do Paraná foi pioneiro no Brasil ao instituir a notificação da ILTB, com um sistema de notificação inédito. Para esse sistema foi criada uma ficha de notificação (Anexo 1) e um programa próprio para digitação da mesma. Neste banco de dados, todos os contatos identificados de um caso fonte eram digitados com dados simples como nome e idade. Os casos que confirmassem ILTB e fossem iniciar o TPT eram notificados e digitados com a ficha completa. Com a implantação do sistema de notificação pelo MS posteriormente, em 2019, esse banco foi descontinuado.

Vários estados também criaram suas fichas e sistemas de notificações individualizados a partir do exemplo do Paraná. Em 2017, MS – BR recomendou a notificação de forma não compulsória, fornecendo um sistema de notificação específico e orientando condicionar a notificação ao fornecimento do tratamento medicamentoso. A partir de 2018 encontra-se em processo de implantação da vigilância nacional, por meio da criação e capacitação de um sistema único e informatizado para notificação das pessoas em tratamento da ILTB (sistema IL-TB).

Atualmente, 25 unidades federadas utilizam o Sistema de Informação IL-TB com mais de 75 mil notificações de tratamento. Apenas os estados de Santa Catarina e Goiás, mantem os sistemas próprios de notificação.(23) Um sistema de notificação único, robusto e informatizado contribui substancialmente na cascata de controle da TB, como mais uma ferramenta para embasar as condutas e estratégias para o TPT.(6)

#### 2.2.4.3 Cascata de cuidado do paciente contato de TB

A linha de cuidado ao indivíduo contato de TB é denominada de cascata e envolve todos os passos, desde sua identificação, investigação, definição terapêutica e acompanhamento. De acordo com o MS do Brasil todo contato de paciente com TB bacilífera deve ser investigado, para afastar doença ativa ou ILTB. Para esta definição, procura-se sintomas clínicos, evidência da infecção (PT ou IGRA positivos) e em crianças ou nos infectados, realiza-se a radiografia de tórax.(6, 23)

Com a definição da ILTB, notifica-se o caso e inicia-se o tratamento. O indivíduo é acompanhado pela UBS até o encerramento da medicação. Na alta, deve ser

orientado que, se houver aparecimento de sintomas ou nova exposição, deve retornar à UBS. Desta forma o processo de cuidado é estabelecido. (6, 23)

### 2.3 QUIMIOPROFILAXIA PRIMÁRIA

O percentual de crianças expostas à TB na faixa etária neonatal é baixo, porém, caso essas crianças não sejam identificadas e protegidas, a morbimortalidade dos casos é desastrosa, pelo risco de doenças graves, com sequelas ou óbito.(34)

RNs expostos a casos domiciliares de TB pulmonar ou laríngea bacilíferos (mãe ou outros domiciliares) podem desenvolver formas graves da doença como a meningoencefalite tuberculosa ou a TB miliar.(34)

O intuito da quimioprofilaxia primária é tratar profilaticamente a criança não infectada e não vacinada, que se encontra exposta ao bacilo. O tempo de tratamento depende do fármaco utilizado na prevenção. Estes RNs não devem ser vacinados com a BCG ao nascer para não interferir na resposta da PT. Devem utilizar como proteção uma medicação como a isoniazida ou rifampicina por três meses e, após esse período, faz-se a PT. Se o resultado da PT for  $\geq 5\text{mm}$ , considera-se que houve infecção e a isoniazida deve ser mantida por mais três meses, completando seis meses de tratamento de ILTB. Se a opção foi pelo regime com rifampicina, deve-se manter mais 1 mês. Estes RNs não deverão ser vacinados com BCG, pois considera-se que já foram infectados. Caso o resultado da PT seja inferior a 5mm, a medicação deve ser interrompida e a vacinação para BCG efetuada, uma vez que a criança não foi infectada, recebeu a medicação durante a exposição de risco e agora apresenta condições de responder adequadamente à vacina BCG. (2,6)

Na situação em que o RN tenha sido inadvertidamente vacinado, recomenda-se o uso completo da medicação (seis meses e isoniazida ou quatro de rifampicina) e não está indicada a realização da PT.(23)

Antes de iniciar a quimioprofilaxia (QP) primária, deve-se afastar o diagnóstico de TB no RN e, quando o caso fonte for a mãe, avaliar a possibilidade de TB congênita. Não há contraindicações à amamentação, desde que a mãe não seja portadora de mastite tuberculosa. É recomendável o uso de máscara cirúrgica ao amamentar e ao cuidar da criança enquanto a baciloscopia do escarro estiver positiva.(23)

Nos últimos anos houve um aumento substancial das publicações em TB, porém, para faixa etária neonatal, há uma grande lacuna; os dados publicados são de estudos em animais ou outras faixas etárias.(5,35) A literatura atual é escassa de dados que descrevam acompanhamentos das crianças expostas, eficácia e eventos adversos aos tratamentos, como também dados epidemiológicos do cenário recente.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo de coorte retrospectiva, com coleta de dados secundários dos bancos de notificações de ILTB do Estado do Paraná (TILTB – PR) e do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN – TB) do Ministério da Saúde do Brasil.

A hipótese do estudo é que a não efetividade do TPT pode acarretar adoecimento (TB) nos primeiros 2 anos após contato com caso de TB bacilífera.

A pesquisa ocorreu nas dependências da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (SESA/PR) e do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), sendo conduzida no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Setor de Ciências da Saúde da UFPR.

Foi realizada coleta de dados secundários dos dois bancos de dados:

- Banco de dados de notificações de TILTB – PR, de onde foram extraídos todos os casos de crianças e adolescentes que realizaram tratamento da ILTB entre os anos de 2009 e 2016.
- Banco de dados do SINAN – TB do MS – BR, de onde foram extraídos todos os casos de crianças e adolescentes que desenvolveram TB no período de 2009 a 2018. O período estendido até 2018 contemplou dois anos a mais em relação ao banco de dados TILTB – PR, tempo necessário de observação das crianças inseridas no último ano neste banco de dados para serem avaliadas quanto ao desenvolvimento ou não de TB primária.

Os critérios de inclusão do estudo foram crianças e adolescentes com idade até 18 anos completos, notificados no Banco de dados TILTB – PR, no período de 2009 a 2016.

Neste banco de dados TIL-TB foram excluídos pacientes notificados com outras situações clínicas que não ILTB como TB doença, evento adverso à BCG (BCGíte) e notificações que não se enquadraram na definição de tratamento da infecção latente, ou estivessem incompletas e não permitissem uma análise adequada do caso.

Considerou-se com ILTB indivíduos assintomáticos, com radiografia de tórax não sugestiva de TB, com PT positiva (maior ou igual 5 mm) ou com história de contato com TB bacilífera.

Tratamento adequado ou completo da ILTB foi considerado quando havia descrição de pelo menos 180 doses de isoniazida (em até 9 meses de tratamento) ou se a notificação estava encerrada como tratamento completo.

Variáveis do estudo que foram analisadas:

1) Banco de dados TILTB – PR (Ficha de Notificação - ANEXO 1)

- Dados de identificação e demográficos;
- Indicação do TPT;
- Dados do caso fonte: Tipo de TB, tipo de contato;
- Dados clínicos e laboratoriais do contato (indivíduo notificado):
  - BCG;
  - Sorologia anti-HIV;
  - Radiografia;
  - Tratamento instituído;
  - Tratamento adequado ou inadequado;
  - Eventos adversos;
  - Encerramento do caso.

2) Banco de dados SINAN – TB Brasil

Este banco de dados foi utilizado para identificar os casos que haviam sido notificados no Banco de dados TILTB – PR e que evoluíram para TB doença.

O período de análise dos dados para identificação da doença variou de dois a nove anos após o TPT. Como esse período de observação variou entre os indivíduos, ele foi expresso em pessoas-ano. Esta medida é representada pela fração em que o numerador é constituído pelo número total de casos incidentes em cada período e o denominador pela soma da colaboração individual (multiplicando cada pessoa pelo tempo em que esteve em observação).

Foi realizado *linkage* (que é a busca de pares entre dois bancos de dados) entre o Banco de dados TILTB – PR (2009-2016) e o Banco de dados SINAN – TB Brasil (2009 a 2018) para identificar os casos que foram notificados posteriormente como TB doença, pelo menos até 2 anos após o término do tratamento da ILTB. Assumiu-se que aqueles não encontrados no SINAN – TB não eram portadores de tuberculose.

Para crianças que fizeram TPT do nascimento a 3 meses, também foi avaliado o banco do Sistema de Informação sobre Mortalidade do Paraná (SIM – PR) de 2009 a 2018 para avaliar se alguma das crianças havia falecido.

O *linkage* foi realizado por meio do *software OpenReclink®*, que utiliza o método de relacionamento probabilístico de registros.(36) Foram utilizadas variáveis comuns presentes nas bases de dados analisadas, afim de identificar registros pertencentes aos mesmos indivíduos nas duas bases. As variáveis de referência para o pareamento foram nome, data de nascimento e nome da mãe.

Para caracterizar a amostra, as variáveis qualitativas foram expressas em frequências absolutas e relativas, enquanto as variáveis quantitativas foram expressas em mediana, valores máximos e mínimos. As comparações entre as proporções dos grupos infectados e doentes foram feitas por meio do Teste Exato de Fisher. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para analisar as variáveis contínuas. A significância estatística foi estabelecida em  $p < 0,05$ .

Fatores de risco potenciais para TB foram analisados usando um modelo semiparamétrico de Cox. Razões de risco e intervalos de confiança (95%) foram estimados para controlar variáveis de confusão. A organização, limpeza e análise dos dados foram realizadas por meio do *software RStudio* e o *software Stata 12*.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Hospital do Trabalhador com o número do CAAE: 9852518.4.0000.5225 (Anexo 2).

Os dados foram coletados na sede da SESA/PR, preservando a confidencialidade e sigilos, onde os dados foram tabulados e foram retirados das dependências da SESA/PR como dados secundários sem identificação dos pacientes.

A partir da coleta de informações dos bancos de dados utilizados, foram produzidos dois artigos científicos que estão incluídos na apresentação dos resultados desta tese. O primeiro artigo avalia os dados do TPT na população de 3 meses a 18 anos de idade. Enquanto o segundo artigo avalia os casos de quimioprevenção primária, do nascimento a 3 meses de vida.

Artigo 1 – TUBERCULOSIS PREVENTIVE TREATMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: AN OBSERVATIONAL STUDY OF SECONDARY DATA

Artigo 2 – PREVENTIVE TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN NEWBORNS (submetido em 13 de janeiro 2023 para Archives of Pediatric Infectious Diseases)

## 4 APRESENTAÇÃO DOS ARTIGOS

### 4.1 ARTIGO 1 – TUBERCULOSIS PREVENTIVE TREATMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: AN OBSERVATIONAL STUDY OF SECONDARY DATA



#### ORIGINAL ARTICLE

### Tuberculosis preventive treatment in children and adolescents: an observational study of secondary data

Tony Tannous Tahan <sup>a,\*</sup>, Andrea Maciel de Oliveira Rossoni <sup>a,b</sup>,  
Maurício Bedim dos Santos <sup>c</sup>, Juliana Taques Pessoa da Silveira <sup>d</sup>,  
Simoni Pimenta de Oliveira <sup>d</sup>, Cristina de Oliveira Rodrigues <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Paraná, Departamento de Pediatria, Curitiba, PR, Brazil

<sup>b</sup> Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose – RedeTB, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>c</sup> Universidade Federal do Paraná, Faculdade de Medicina, Campus Toledo, Toledo, PR, Brazil

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

Received 1 December 2022; accepted 6 February 2023

Available online xxx

#### KEYWORDS

Latent tuberculosis;  
Latent infection;  
Prevention;  
Household contacts;  
Pediatrics

#### Abstract

**Objective:** To analyze the effectiveness, safety, outcomes, and associated factors of tuberculosis preventive treatment (TPT) in children and adolescents in Paraná, southern Brazil.

**Method:** This was an observational cohort study with a retrospective collection of secondary data from the TPT information systems of the state of Paraná from 2009 to 2016, and tuberculosis in Brazil from 2009 to 2018.

**Results:** In total, 1,397 people were included. In 95.4% of the individuals, the indication for TPT was a history of patient-index contact with pulmonary tuberculosis. Isoniazid was used in 99.9% of the cases with TPT, and 87.7% completed the treatment. The TPT protection was 98.7%. Among the 18 people who had TB, 14 (77.8%) became ill after the second year of treatment, and four (22.2%) in the first two years ( $p < 0.001$ ). Adverse events were reported in 3.3% of cases, most of them were gastrointestinal and medication was discontinued in only 2 (0.1%) patients. No risk factors associated with the illness were observed.

**Conclusions:** The authors observed a low rate of illness in pragmatics routine conditions in TPT for children and adolescents, especially within the first two years after the end of treatment, with good tolerability and a good percentage of adherence to the treatment. TPT should be encouraged to achieve the goals of the End TB Strategy of the World Health Organization as an

Institution or service with which the work is associated for indexing in Index Medicus/MEDLINE, City, Country. Postgraduate Course in Child and Adolescent Health, Pediatrics Department, Federal University of Paraná.

\* Corresponding author.

*E-mail:* [tony.tahan@hc.ufpr.br](mailto:tony.tahan@hc.ufpr.br) (T.T. Tahan).

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2023.02.002>

0021-7557/© 2023 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Pediatria. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Please cite this article in press as: T.T. Tahan, A.M. Rossoni, M. Bedim dos Santos et al., Tuberculosis preventive treatment in children and adolescents: an observational study of secondary data, *Jornal de Pediatria* (2023), <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2023.02.002>

essential strategy to reduce the incidence rate of the disease, but studies with new schemes must continue to be carried out in real-life scenarios.

© 2023 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Pediatria. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

According to the *End TB Strategy* proposed by the World Health Organization (WHO), the treatment of tuberculosis infection (TBI) is essential to reduce the disease incidence rate.<sup>1</sup> In 2022, the United Nations high-level meeting recommended that six million tuberculosis preventive treatments (TPT) be offered to people living with HIV, 4 million children < 5 years of age, and 20 million contacts  $\geq$  5 years of age, as these are the groups that contribute to the largest number of new TB cases.<sup>2</sup> The Brazilian Ministry of Health aims to reach less than 10 cases per 100,000 inhabitants by 2035,<sup>3</sup> implementing a TPT surveillance system in 2018, incorporating new diagnostic tests for TBI in children and people living with HIV, and incorporating a regimen for treatment with 12 weekly doses of isoniazid and rifampentine.

In randomized clinical trials, different regimens for TPT substantially reduced the risk of illness in people with TBI, both in those living with HIV<sup>4,5</sup> and in those without HIV infection.<sup>6</sup> It is questionable whether adherence to the treatment in the routine of the programs would be different from that found in clinical trials since TPT effectiveness under routine conditions has been little studied. This study aimed to analyze the effectiveness, safety, and outcomes of TPT as well as the factors associated with its effectiveness in children and adolescents in the state of Paraná, southern Brazil, where a surveillance system implemented since 2009 allows access to quality secondary data.

## Materials and methods

### Study design

This was an observational cohort study, with a retrospective collection of secondary data from the TPT information systems of the state of Paraná (TILTB – PR database) from 2009 to 2016 and of tuberculosis from Brazil (TB – SINAN Brazil database) from 2009 to 2018.

### Study population and setting

The State of Paraná has 399 municipalities, with a mean TB incidence of 20.5/100,000 hab. Vaccination with BCG is recommended for all children during the first month of life. Through the study period, the national recommendations for children and adolescents in home contact with bacilliferous patients were investigated using a tuberculin test, thoracic radiography, and clinical evaluation. In individuals with confirmed TBI, performing TPT with 6 months of isoniazid (180 doses) until 2010 and from 2010, 6 or 9 months (180 or 270 doses of isoniazid) was recommended.<sup>7</sup>

Inclusion criteria: all children and adolescents (3 months to 18 years, 11 months, and 29 days) registered in the TILTB – PR database who were treated for TPT from 2009 to 2016

who were asymptomatic, had a normal thorax radiography and a positive tuberculin skin test ( $\geq$  5 mm) or history of contact with a patient with pulmonary tuberculosis.

Exclusion criteria: patients diagnosed with tuberculosis disease up to three months after the start of TPT or incomplete notifications that did not allow the analysis of the case.

### Procedures

TILTB – PR (2009-2016) and TB – SINAN Brazil (2009-2018) were linked using *OpenReclink*<sup>TM</sup> software, which uses the probabilistic relation method of records<sup>8</sup> to identify patients who underwent TPT and developed tuberculosis disease, regardless of follow-up (lost to follow-up or not). The variables of reference for pairing were the name, date of birth, and mother's name.

### Data collection

The outcome of the study was the incidence of TB, considered when individuals who underwent TPT were notified as patients in the database TB – SINAN Brazil. This notification was considered a TPT failure.

The data analysis period to identify the illness ranged from two to nine years after TPT. As this observation period varied among individuals, it was expressed in person-years. This measure is represented by the fraction where the numerator is constituted by the total number of incident cases in each period and the denominator by the sum of individual collaboration (multiplying each person by the time they were under observation).

TB is a notifiable disease, all cases are reported on specific forms in the TB – SINAN Brazil, which is considered a quality database. Thus, it was assumed that those not found on SINAN did not have tuberculosis.

The difference in disease risk was compared between groups.

Outcomes were compared according to the complete regimen (adherence), adjusted for demographic characteristics, indication for TBI treatment, data from the source patient, laboratory tests such as HIV and tuberculin tests, medication use, and presence of adverse events.

Complete treatment was considered an exposure variable. It was defined as taking at least 180 doses of isoniazid (within 9 months of treatment) or if in the absence of this information, the notification terminated as complete treatment.<sup>7</sup>

### Data analysis

To characterize the sample, qualitative variables were expressed as absolute and relative frequencies, whereas quantitative variables were expressed as median, maximum, and minimum values. Comparisons between the proportions of the infected and sick groups were performed using

Fisher's exact test. The Wilcoxon-Mann-Whitney nonparametric test was used to analyze continuous variables. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

Potential risk factors for TB were analyzed using a semi-parametric Cox model. Risk ratios and confidence intervals (95%) were estimated to control for confounding variables. Data organization, cleaning, and analysis were performed using RStudio software.

The study was approved by the Human Research Ethics Committee (CAAE:9852518.4.0000.5225).

## Results

In Paraná, from 2009 to 2016, 15,179 patients with pulmonary tuberculosis of all ages were reported in the TB – SINAN-Brazil database, with a record of 59,573 contacts, of which 52,194 (87.6%) were investigated.<sup>9</sup> During the same period, 5,612 individuals (corresponding to 10.8% of those investigated) were reported in the TILTB-PR database, of which 1,418 were children or adolescents. Of these, 4 were excluded because they developed TB up to 3 months after the introduction of TPT and 17 due to incomplete data, which precluded the analysis. The final sample consisted of 1,397 individuals.

TPT was indicated due to a history of contact with tuberculosis in 1,333 (95.4%) people, immunosuppression by drug

or disease and tuberculin reactor test in 18 (1.3%), and another unspecified risk factor and tuberculin reactor test in 46 (3.3%). The authors don't have information about the treatment of index-case, nor about the temporal aspects of exposure.

The total number of people reported and analyzed who evolved to tuberculosis disease was 18 (1.3%), obtaining protection of 98.7%, when considering TPT intention, 14 (77.8%) became ill after 2 years of treatment, whereas 4 (22.2%) evolved within the first 2 years ( $p < 0.001$ ). When assessing the number of people monitored over time, 1,397 children and adolescents were monitored, representing 7,105 person-years of follow-up, and of these, 18 became ill, corresponding to 0.002 person-years (in one year of follow-up, 0.002 people became ill). The distribution of the number of people who underwent TPT and those who developed TB was similar over the years.

Table 1 describes the demographic characteristics of the individuals in the groups who did not progress to disease compared with those who did. Considering these characteristics, the groups were considered homogeneous. By evaluating the illness specifically by age group, the authors observed that 3 (16.6%) were  $< 2$  years, 1 (5.5%) between 2–4 years, 2 (11.1%) between 5–9 years, 7 (38.9%) between 10–14 years, and 5 (27.9%) between 15–19 years.

In 118 (29.6%) municipalities, there was at least one notification of TPT: 280 (20.0%) were performed in the capital

**Table 1** Demographic characteristics according to the evolution or not of tuberculosis in children and adolescents subjected to the tuberculosis preventive treatment in Paraná, from 2009 to 2016.

Characteristic	Did not progress to disease (n=1379)		Progress to disease (n=18)		P-value
	n	%	N	%	
Median age (years)	9.77 (0.27 – 18.96)		11.21 (0.77 – 18.32)		0.456 <sup>1</sup>
Age					
< 10 years	704	51.1	6	33.3	0.158 <sup>2</sup>
≥ 10 years	675	48.9	12	66.7	
Sex					
Female	701	50.8	10	55.6	0.814 <sup>2</sup>
Male	678	49.2	8	44.4	
Race/ skin color (N=1370) <sup>2</sup>					
White	968	71.6	13	72.2	1.000 <sup>2</sup>
Other	384	28.4	5	27.8	
Urban area dweller (N=1368) <sup>3</sup>					
Yes	1256	93.0	16	88.9	0.364 <sup>2</sup>
No	94	7.0	2	11.1	
Being institutionalized (N=1396) <sup>3</sup>					
Yes	21	1.5	0	0.0	1.000 <sup>2</sup>
No	1357	98.5	18	100.0	
Patient household index (N=1333) <sup>3</sup>					
Yes	1240	94.2	17	100.0	0.366 <sup>2</sup>
No	76	5.8	0	0.0	
Patient bacilliferous index (N=1333) <sup>3</sup>					
Yes	1184	90.0	16	94.1	1.000 <sup>2</sup>
No	132	10.0	1	5.9	

<sup>1</sup> Mann-Whitney test.

<sup>2</sup> Fisher's exact test.

<sup>3</sup> For these analyses, the ignored information was disregarded, so the total N of each characteristic varied.

## ARTICLE IN PRESS

JID: JPED

[mSP6P; March 6, 2023; 8:34]

T.T. Tahan, A.M. Rossoni, M. Bedim dos Santos et al.

**Table 2** Clinical characteristics according to the evolution or not of tuberculosis in children and adolescents subjected to the tuberculosis preventive treatment in Paraná, from 2009 to 2016.

Characteristic	Did not progress to disease		Progress to disease		P-value
	n	%	N	%	
Performed BCG (N=1373) <sup>1</sup>					
Yes	1342	99.0	18	100.0	1.000 <sup>2</sup>
No	13	1.0	0	0.0	
HIV (N=327) <sup>1</sup>					
Positive	16	5.0	0	0.0	1.000 <sup>2</sup>
Negative	305	95.0	6	100.0	
Tuberculin test (N=1392) <sup>1</sup>					
Reactor	1209	88.0	17	94.4	0.713 <sup>2</sup>
Nonreactor	165	12.0	1	5.6	
Median tuberculin test (mm) (N=1392) <sup>1</sup>	11 (0-23)		12 (0-30)		0.832 <sup>3</sup>
Drug used (N=1383) <sup>1</sup>					
Isoniazid	1363	99.8	18	100.0	1.000 <sup>2</sup>
Other	2	0.2	0	0.0	
Presented adverse events (N=974) <sup>1</sup>					
Yes	32	3.3	0	0.0	1.000 <sup>2</sup>
No	928	96.7	14	100.0	
Treatment (N=1000) <sup>1</sup>					
Complete	865	87.8	12	80.0	0.415 <sup>2</sup>
Incomplete	120	12.2	3	20.0	

<sup>1</sup> The ignored information was disregarded for these analyses, so the total N of each characteristic varied.<sup>2</sup> Fisher's exact test.<sup>3</sup> Mann-Whitney test.

and 264 (18.9%) in the port area, where the highest incidence of TB was found in the state.

**Table 2** describes the clinical, laboratory, and therapeutic characteristics according to disease evolution. These characteristics were similar in both groups.

**Table 3** presents the analysis of the possible risk factors for illness. No association was observed between the variables of exposure or adjustment for the outcomes.

Regarding HIV investigation, the test was not performed in 1008 (72.2%) people, 24 (1.7%) were in progress, and 38 (2.7%) had this information ignored. Of the 327 performed, 16 (4.9%) were infected with HIV, and of these, 5 (1.5%) were newly diagnosed because of an investigation of contact with TB.

Of all included, 5 (0.4%) did not undergo the tuberculin test. Among those who underwent the test, 1,226 (88.1%) were reactors, and in 24 (2.0%), the test was positive after a second test that showed a difference from the initial test.

Adverse events were reported in the database by 3.3% of the total number of people included in the study, all in the group that did not progress to disease. The symptoms were as follows: 23 (71.9%) gastrointestinal, 2 (6.3%) cutaneous, 1 (3.1%) convulsive crisis, and 6 (18.7%) others. In 2 patients (0.1%) suspension of the regimen was necessary because of adverse events, one due to convulsive crises, and the other due to gastric intolerance.

Regarding the outcome of TPT, as described in the TILTB – PR database, of the 1,397 individuals, 877 (62.8%) completed the treatment, 112 (8.0%) abandoned it, 34 (2.4%) were transferred, 9 (0.6%) were suspended by medical indication, 2 (0.1%) by adverse events, and in 363 (25.9%), the outcome was ignored. Excluding those transferred and with unknowing treatment (28.4%) and grouping the other outcomes as complete (877; 87.7%) or incomplete (123; 12.3%) treatment, the evolution to illness was later compared and

**Table 3** Possible risk factors for tuberculosis in children and adolescents subjected to tuberculosis preventive treatment in Paraná, from 2009 to 2016, adjusted for the multivariate model of proportional risks by Cox.

Variable	Value	Standard error	Risk ratio	CI95%	P-value
Less than 10 years of age	0.761	0.515	2.141	0.781 – 5.871	0.139
Sex	-0.283	0.478	0.753	0.296 – 1.921	0.553
Ethnicity	0.023	0.532	1.023	0.361 – 2.901	0.966
Contact tuberculosis	0.072	1.040	1.074	0.140 – 8.242	0.945
PPD Reactor	-0.054	1.056	0.948	0.120 – 7.504	0.959
Self-administered treatment	0.560	0.519	1.751	0.633 – 4.845	0.281
Proper treatment	0.570	0.521	1.767	0.637 – 4.908	0.274

no association was found (Table 2). The number of treatment doses used in both groups could not be determined.

Among the 112 individuals who were registered as loss of follow-up, the median age was 12.24 years (0.42 to 11.82), 71 (63.4%) were older than 10 years, 58 (51.8%) were male, 84 (77.8%) were white and no patient was institutionalized. Information on HIV infection status was described in 23 people and 1 (4.4%) was infected. Of the 90 individuals who had information about the presence of an adverse event, this was present in 4 (4.4%). Of all who lost the follow-up, 2 (1.8%) developed TB 2 years after the onset of TPT. No information is available regarding the stage at which the treatment was abandoned.

Among the 18 children who became ill, the median time of illness in relation to the onset of TPT was 3.73 years (0.72 to 6.26). Their age at the time of illness was 14.86 years (ranging: 1.74 to 21.84 years). Two children (11.1%) were < 5 years of age, 3 (16.7%) were between 5–10 years old, and the others were > 10 years old (72.2%). Pulmonary TB occurred in 16 (88.9%) patients, and ganglionic and bone TB occurred in one patient (5.6%). The child with bone TB was the only one with underlying disease (Crohn's disease and juvenile rheumatoid arthritis) on immunosuppressive therapy and had TPT suspended by medical order, 4.17 years before falling ill. Regarding the outcome, 15 individuals progressed to cure, two had no treatment outcome, and one had been transferred. Tuberculostatic sensitivity tests were performed in seven patients, six of whom were sensitive to all drugs and one was resistant to streptomycin.

## Discussion

The authors found high protection of the TPT in this study, corresponding to 98.7% when considering the intention to treat in a real-life context. The authors are unaware of similar studies in routine conditions of services for data comparison.

According to WHO, the expected percentage of infected people in the world population, regardless of contact with bacilli, is around 25%.<sup>10</sup> Meta-analyses and systematic reviews have described a TBI detection rate of around 50% among TB contacts.<sup>11,12</sup> In the present study, based on the number of notified TB contacts, a higher percentage of cases with TPT was estimated, but only 10.8% of the estimated number was identified. Therefore, this demonstrates a low number of reported cases of TPT, which can be attributed to underreporting or mistakes in the indication of TPT.

The database showed a relatively high number (28.4%) of cases without a description of the outcome at the end of treatment. A systematic review and meta-analysis of TBI in migrants globally found treatment initiation rates ranging between 23% and 97% and completion treatment rates between 7% and 86%.<sup>13</sup> Verma et. al. identified that the main gaps in the success of TPT were referral and initiation of treatment,<sup>14</sup> probably similar to the present study that shows only 10.8% of the estimated cases of TPT.

In the present study, participants without a description of the outcome were excluded from the analysis of adherence to the treatment and evolution of the disease. The percentage of people who got sick was higher in the group with incomplete treatment when compared to the group with

complete treatment (2.5% × 1.4%, respectively), but the difference was not statistically significant. Some factors may have influenced the absence of statistical significance, such as the low rate of illness in the studied population and the lack of administered therapeutic doses, leading to incorrect classification of groups. In the present study, all evaluated individuals were submitted to some therapeutic scheme, even if it was incomplete. The authors were unable to accurately determine the number of doses administered to each individual. It should be noted that the number of doses taken is the most important factor for therapeutic effectiveness, not the time of treatment.<sup>15</sup> One hypothesis that can be raised is that treatments, although partial, may have a residual effect and be more effective than no treatment at all. This would justify the high level of protection found in that study, with no difference in the adherence to the treatment. However, this finding can also be explained by other biases and limitations of the study.

In the present study, no HIV investigation was performed in more than 70% of cases. Five new cases of HIV infection were identified among those investigated. If this proportion of HIV-infected patients were maintained in the non-investigated, the authors would have approximately 12 more cases with a missed opportunity for an HIV diagnosis. There is a formal recommendation that HIV-infected patients with TB contacts, even with negative PT, should receive TPT. Because HIV-infected people are much more likely to get sick.<sup>4,7</sup>

The adherence to the treatment, among the notifications including this information, as described in 87.7% of the sample, and rates in the literature vary according to different scenarios (33.0 to 80.0%).<sup>16-18</sup> Regarding the characteristics of people who lost follow-up, most were adolescents, as reported by de Oliveira et al. who evaluated the treatment of the disease.<sup>19</sup> This population has specific characteristics, and different strategies are required. The authors emphasize that the presence of adverse events or being HIV-positive should not have been determining factors for the abandonment of therapy since these factors were described in only approximately 4% of both situations in the group that discontinued therapy.

Among the few patients who developed tuberculosis in this study, the median duration of illness was 3.73 years, with a statistically higher risk of illness 2 years after the end of TPT. A period longer than expected if considering the natural history of the disease, which would be mainly within six months, extending up to approximately two years.<sup>20-22</sup> This subsequent illness can be interpreted not as treatment failure but as reactivation or reinfection, especially because most of those who became ill were adolescents with a median age of 14.86 years. The illness may have been secondary to new exposure or reactivation of the quiescent focus, as in the pathophysiology of the disease in adolescents who develop post-primary TB, instead of a failure of the TPT.<sup>23,24</sup>

Among those who became ill, the authors were able to define flaws in three patients' TPT processes, which would justify a failure in protection. Two patients abandoned treatment, with illness occurring two years after abandonment. The authors found no report on the number of doses that these patients had received, making it impossible to infer the existence of any degree of protection for these drugs or a delay in the time of illness. The third patient fell ill after four years of medical therapy suspension, despite

immunosuppression and a positive tuberculin skin test, which must have been a mistake in the conduct. There was no report of new exposure to TB. These facts demonstrate the importance of periodic technical training and alignment of healthcare professionals in TPT.<sup>1,15,24</sup>

The safety of TPT was demonstrated by the low incidence of adverse events. And considering the drug resistance induced by TPT, among the patients who became ill and were tested, resistance to the drugs used was not found, as described in the literature.<sup>15,25</sup>

This study has limitations inherent to its design, owing to the retrospective use of secondary databases. The failure to complete the information, lack of data, and loss of follow-up can lead to difficulties in interpretation and analysis. However, the authors believed that these limitations did not derail the importance of the results obtained. As some patients with tuberculosis may not have been diagnosed and the cross-examination with the infant mortality database was not performed, the TPT protection rate may have been overestimated. Despite the possible underdiagnosis, under-reporting in the studied country is unlikely. Because once the diagnosis has been made, treatment is only provided upon notification of the case. However, the pediatric TB case detection gap in Brazil is not significant, as estimated by the WHO report of 2020 before the COVID-19 pandemic.<sup>26</sup>

This study showed a low rate of illness in children and adolescents who underwent TPT in a real-life context, especially within the first two years after the end of treatment. Additionally, the authors provided evidence for safe therapy and a good rate of adherence to the treatment. However, it is essential to maintain a periodic review of the guidelines that have been changing with advances in the diagnosis, treatment, and prevention of tuberculosis and the constant training of healthcare teams for the proper implementation of these measures. A robust notification system with consistent information that can be periodically analyzed to fund public health policies is also essential. TPT should be encouraged to achieve the goals of the End TB Strategy of the WHO as an essential strategy to reduce the incidence rate of the disease, but studies with new schemes must continue to be carried out in real-life scenarios.

### Funding sources

This article did not receive any funding.

### Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

### Acknowledgment

The authors are grateful to Anete Trajman for their intellectual support and to Betina Mendez Alcantara Gabardo who was indirectly fundamental in this work, as one of the authors in the implementation of the TPT notification in Paraná, with its own database, a pioneer in Brazil and to Betina Mendes Alcântara Gabardo.

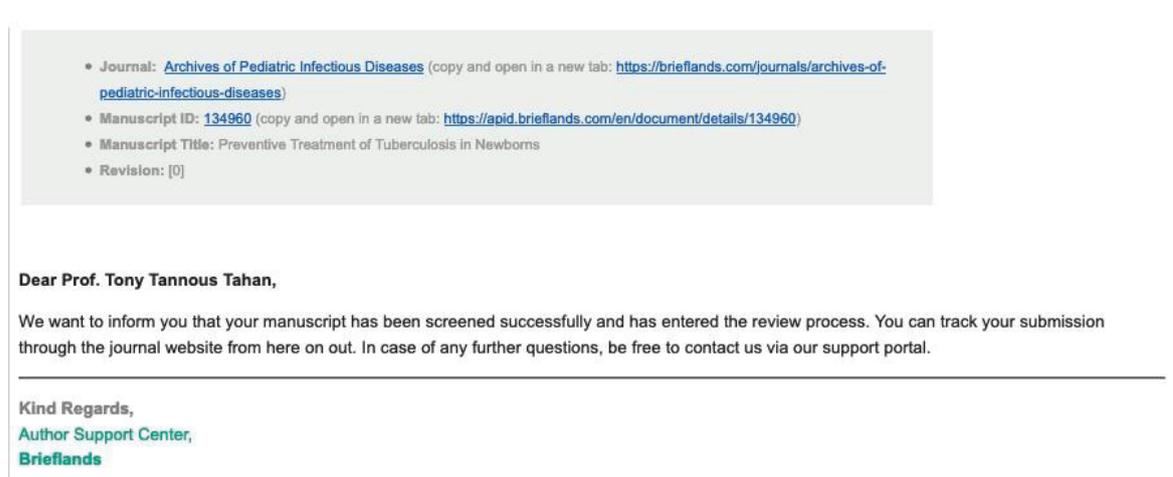
### References

1. World Health Organization (WHO). The end TB strategy Geneva: WHO; 2015 [cited 2017 Nov 8]. 20 p. Available from: [http://www.who.int/tb/End\\_TB\\_brochure.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf?ua=1).
2. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2022. Geneva: WHO; 2022.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasil Livre da Tuberculose. Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. Brasília: Estratégias para 2021-2025. Ministério da Saúde; 2021. p. 52.
4. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010:CD000171.
5. Person AK, Sterling TR. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV: shorter or longer? *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012;9:259–66.
6. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Small FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;1999:CD001363.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de para o Controle da Tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 364 p.
8. Camargo Jr KR, Coeli CM. Going open source: some lessons learned from the development of OpenReLink. *Cad Saude Publica.* 2015;31:257–63.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. 2021. [Cited 2022 Feb 12]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/tubercbr.def>.
10. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2019;54:1900655.
11. Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:359–68.
12. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013;41:140–56. Erratum in: *Eur Respir J.* 2015;46:578.
13. Rustage K, Lobe J, Hayward SE, Kristensen KL, Margeanu I, Stienstra Y, et al. Initiation and completion of treatment for latent tuberculosis infection in migrants globally: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:1701–12.
14. Verma S, Pacheco C, Carter EJ, Szkwarko D. Latent tuberculosis infection treatment outcomes in an at-risk underserved population in Rhode Island. *J Prim Care Community Health.* 2022;13:2150131922111106.
15. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 32 p.
16. Chacón A, Alarcón E, López L. Factores asociados al cumplimiento de la terapia preventiva con isoniazida en niños en Quito, Ecuador (2014-2016 y 2018) [Factors associated with completion of isoniazid preventive therapy in children in Quito, Ecuador (2014-2016 and 2018) Factores asociados à adesão à terapia preventiva com isoniazida em crianças de Quito, Ecuador (2014-2016 e 2018)]. *Rev Panam Salud Publica.* 2019;43:e97. Spanish.
17. 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:e0154843.
18. O'Connell J, de Barra E, McConkey S. Systematic review of latent tuberculosis infection research to inform programmatic management in Ireland. *Ir J Med Sci.* 2022;191:1485–504.
19. de Oliveira MC, Sant'Anna CC, Raggio Luiz R, Kritski AL. Unfavorable outcomes in tuberculosis: multidimensional factors

- among adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103:2492–500.
20. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR. Pediatric TB Contact Studies Consortium. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet.* 2020;395:973–84.
  21. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:392–402.
  22. Basu Roy R, Whittaker E, Seddon JA, Kampmann B. Tuberculosis susceptibility and protection in children. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:e96–e108.
  23. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2016 [Internet]. Geneva: WHO; 2016, Cited 2022 Aug 10]. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/factsheet\\_global.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/factsheet_global.pdf?ua=1).
  24. den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20:1065–71.
  25. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018.
  26. Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, Akillu E, Fatima R, Mwaba P, et al. Global tuberculosis report 2020 - reflections on the global TB burden, treatment and prevention efforts. *Int J Infect Dis.* 2021;113:S7–S12.

## 4.2 ARTIGO 2 –TUBERCULOSIS PREVENTIVE TREATMENTS IN NEWBORNS (SUBMETIDO EM 13 DE JANEIRO 2023 PARA ARCHIVES OF PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES, FIGURA 2)

FIGURA 2 – E-mail de aceite da submissão



## TUBERCULOSIS PREVENTIVE TREATMENTS IN NEWBORNS

### ABSTRACT

**Background:** Prevention is one of the pillars for tuberculosis (TB) eradication. For newborns, the main tool is primary chemoprophylaxis. However, the literature lacks studies regarding the safety and follow-up of this action. **Objective:** To describe the reported cases of newborns subjected to primary chemoprophylaxis in the state of Paraná, Brazil, and to evaluate the effectiveness in preventing the evolution of TB disease in this population. **Methods:** Retrospective cohort study, with secondary data from the information systems of preventive treatment of TB (Paraná), TB (Brazil), and mortality (Paraná), from 2009 to 2018. The characteristics of the participants were analyzed and then the databases were compared to assess which children had subsequently developed TB or had died. **Results:** A total of 24 children underwent primary chemoprophylaxis, with the age at treatment onset ranging from 1 to 87 days (median 23 days). In 95.8%, the contact was at home, with 33.3% being the mother. A total of 20.8% of the children reported positive for tuberculosis test, 83.3% completed chemoprophylaxis, and two had adverse events (gastrointestinal). No child developed TB or died during the minimum 2-year follow-up period. **Conclusion:** In this casuistry, the adherence to the treatment was high, with few adverse events and 100% protection against infection.

**KEYWORDS:** Prevention, perinatology, congenital tuberculosis, neonatology, prevention to mother-to-child transmission (PMTCT).

### INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) remains one of the leading causes of death from infectious diseases worldwide. Brazil is among the priority countries for this disease due to its high incidence rate and co-infection with HIV. One of the main tools for TB eradication is prevention.<sup>1</sup> Regarding newborns, their protection is achieved through the preventive treatment of TB (primary chemoprophylaxis).

Primary chemoprophylaxis aims to treat the uninfected and unvaccinated newborn who is exposed to the bacillus. Anti-tuberculosis therapy is carried out for 3 months. Then, a tuberculin skin test (TST) or interferon gamma test (IGRA) is used to

determine if the newborn is infected. If the result is positive, the treatment is continued, and if negative, the therapy is suspended and the newborn vaccinated with BCG. The length of treatment depends on the drug used for prevention.<sup>2,3</sup>

The literature on TB has substantially increased in the last years. However, there is a large gap for the age group of the newborn, the conducts in this age group are based on studies in animals or other age groups.<sup>4,5</sup> Therefore, this study was designed to describe the reported cases of newborns subjected to primary chemoprophylaxis in the state of Paraná, in the south region of Brazil, and to evaluate the effectiveness of this treatment in preventing TB in this population.

## **MATERIALS AND METHODS**

### *Study design*

This is an retrospective cohort study with secondary data from the TB preventive treatment information systems of the state of Paraná (TILTB database – PR) from 2009 to 2016, from the Brazil TB database (TB database – SINAN Brazil) from 2009 to 2018, and from the Paraná mortality information system (SIM – PR) from 2009 to 2018.

### *Scenario*

Paraná has an average TB incidence of 20.5 per 100,000 people. The national recommendations for newborns who had contact with the bacilli are to not vaccinate and start preventive treatment for TB, then to perform a TST at 3 months. If positive, to complete preventive treatment, and if negative, to suspend therapy and vaccinate the newborn.<sup>3</sup>

### *Inclusion criteria*

Children up to 3 months who were notified in the TILTB database – PR and underwent primary chemoprophylaxis from 2009 to 2016 were included.

### *Procedures*

The characteristics of the participants were analyzed and then the two databases were compared to assess which children had developed tuberculosis later. The TILTB – PR database (2009–2016) and TB – SINAN Brazil database (2009–2018) were linked using the OpenReclink™ program, which uses the probabilistic record linkage method.<sup>6</sup> The SIM – PR database (2009–2018) was also assessed to check if any of the children had died. The reference variables for pairing were name, date of birth, and mother's name.

For the characterization of the studied sample, qualitative variables were expressed as absolute and relative frequencies, while quantitative variables were expressed as median, maximum, and minimum values.

The research was approved by the human research ethics committee (CAAE: 9852518.4.0000.5225).

## **RESULTS**

During the study period, 1,421 children and adolescents were notified in the Paraná state database for preventive treatment of TB, of which 24 (1.69%) underwent primary chemoprophylaxis.

In terms of demographic data, 13 (54.2%) were male and 20 (83.3%) were White. The age at the start of treatment ranged from 1 to 87 days (median 23 days).

Regarding the source case, the mother was the contact in 8 (33.3%) cases. The place of exposure was the home in 23 (95.8%) notifications and in 1 (4.2%) it was in the hospital. No children were institutionalized. At the beginning of chemoprophylaxis, 9 (37.5%) children had already received the BCG vaccine.

Regarding the tests performed, 11 (45.8%) children had a description of a chest X-ray not suggestive of TB and 13 (54.2%) others did not undergo the examination. Only one newborn underwent HIV testing, which was negative. A total of 5 (20.8%) children had a TST of 5 mm or more after three months of primary chemoprophylaxis, of which only one had received BCG.

As for treatment, all children received isoniazid and in 9 (40.9%) it was administered in a supervised manner. Regarding the doses administered, in 10(41.7%) cases there were 180 doses, in 5 (20.8%) 90 doses, in 3 (12.5%) less than 30doses, and in 6 (25.0%) unknowns. A total of 2 (11.8%) children had gastrointestinal adverse events, and this information was available in 17 cases. The follow-up,described in the database, was the end of chemoprophylaxis in 20 (83.3%) children,1 (4.2%) was transferred, and 3 (12.5%) were unknown.

When comparing these children to the Brazil TB database, new cases of TB were not detected among them or deaths in this population for a minimum period of 2 years after the notification of the case; thus demonstrating 100% protection for these notified cases, for a minimum period of 2 years of follow-up.

## **DISCUSSION**

The percentage of children exposed is low; however, if they are not identified and protected, the morbimortality of the cases is disastrous due to the high risk of serious diseases, with sequelae or even death.<sup>7</sup> Our study suggests that protection is very likely if adequate measures are implemented, emphasizing the importance of detecting these cases and implementing primary chemoprophylaxis.

There was a low frequency of HIV testing in children, probably because the mothers had already undergone this test during prenatal or delivery. After the treatment, most of the children showed non-reactive TST, indicating the protection of treatment to prevent the infection. We failed to find similar studies in the literature to compare this data.

Only two children had adverse events. Although studies in this age range are scarce, the safety of the drugs used in primary chemoprophylaxis appears to be similar to other age ranges.<sup>4,8</sup> Despite the non-use of pyridoxine associated with isoniazid, as currently recommended by the WHO,<sup>2</sup> no cases of neuropathy were described. Since this is a study with secondary data, the safety analysis may have been compromised by possible underreporting of these events, thus constituting a limitation of the study.

## CONCLUSION

The adherence rate to the scheme was high, showing that perhaps the main obstacle to prevention is its recommendation, as already showed in the literature,<sup>9</sup> once it is known to be safe in clinical studies in other age ranges<sup>9</sup> and now, with originality in a real-life study, in the neonatal period. It is important to have a robust notification system, with consistent information that can be regularly analyzed to support public health policies. However, new prospective studies should be encouraged in this age range to ensure the safety and protection of this population.

## REFERENCES

1. Geneva: World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2022. 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
2. World Health Organization (WHO). Operational handbook on tuberculosis [Internet]. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340256/9789240022614-eng.pdf>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. Ministério da Saúde. 2022. 32 p. Available from: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_vigilancia\\_infeccao\\_late\\_nte\\_mycobacterium\\_tuberculosis\\_brasil.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_vigilancia_infeccao_late_nte_mycobacterium_tuberculosis_brasil.pdf)
4. K.J. Snow, A. Bekkar, G.K.Huang, S.M.Graham. Tuberculosis in pregnant women and neonates: A meta-review of current evidence. *Paediatr Respir Rev.* 2020;36:27–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2020.02.00>.
5. Gupta A, Hughes MD, Garcia-Prats AJ, McIntire K, Hesselning AC. Inclusion of key populations in clinical trials of new antituberculosis treatments: Current barriers and recommendations for pregnant and lactating women, children, and

- HIV-infected persons. *PLoS Med.* 2019;16(8):1–26. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002882>.
6. Camargo Jr. KR de, Coeli CM. Going open source: some lessons learned from the development of OpenRecLink. *Cad Saude Publica.* 2015;31(2):257–63. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00041214>.
  7. Shao Y, Joseph R Hageman, S STS. Congenital and Perinatal Tuberculosis. *Neoreviews.* 2021;Sep;22(9):e600–5. <http://dx.doi.org/10.1542/neo.22-9-e600>.
  8. Den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculous infection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(8):1065–71. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0908>.
  9. Verma S, Pacheco C, Carter EJ et al. Latent Tuberculosis Infection Treatment Outcomes in an At-Risk Underserved Population in Rhode Island. *J Prim Care Community Heal.* 2022;13. <http://dx.doi.org/10.1177/21501319221111106>.
  10. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR et al. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet.* 2020;395(10228):973–84. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30166-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30166-5).

## 5 CONCLUSÕES

A proteção do TPT, em condições de rotina dos serviços, na população de 3 meses a 18 anos foi de 98,7%, enquanto para quimioprofilaxia primária foi de 100%, num período mínimo de 2 anos de acompanhamento após o término do TPT.

A principal indicação para o TPT foi o contato domiciliar com paciente bacilífero.

Uma alta taxa de adesão foi encontrada nos dois grupos estudados, 87,7% e 83,3% no TPT e quimioprofilaxia primária, respectivamente.

A segurança do esquema foi demonstrada, com baixa frequência de eventos adversos, com taxa de 3,3% em crianças de 3 meses a 18 anos e em 2 crianças com menos de 3 meses de vida. No grupo de crianças maiores, em duas o TPT foi suspenso por evento adverso.

A evolução para doença ocorreu principalmente após mais de 2 anos do término do TPT. A maioria era adolescente, sem comorbidades, com boa resposta à terapêutica de primeira linha e sem evidência de resistência a droga utilizada no TPT.

Não se demonstrou diferença estatística de proteção no grupo que fez tratamento completo em relação aos que fizeram incompleto, como também não houve diferença estatística entre as características clínicas, laboratoriais e demográficas quando foram comparados os grupos em relação à evolução ou não para doença. Assim, não foram observados possíveis fatores de risco associados ao adoecimento no grupo estudado.

### 5.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo tem limitações inerentes ao delineamento retrospectivo. O não preenchimento das informações, a falta de dados e a perda do seguimento podem levar a dificuldades de interpretação e análise. Como também para avaliação da segurança da medicação, visto que esse item pode ter sido prejudicado por uma possível subnotificação desses eventos.

No entanto, essas limitações não tiram a importância dos resultados obtidos. Como alguns pacientes com tuberculose podem não ter sido diagnosticados e o

cruzamento com o banco de dados de mortalidade infantil não foi realizado para a população do TPT (Artigo 1), a taxa de proteção do TPT pode ter sido superestimada. Apesar do possível subdiagnóstico, a subnotificação é improvável, porque uma vez feito o diagnóstico, o tratamento só é fornecido mediante notificação do caso. No entanto, a lacuna de detecção de casos de TB pediátrica no Brasil não é significativa, conforme estimado pelo relatório da OMS de 2020 antes da pandemia de COVID-19.(37)

## 5.2 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Novos estudos prospectivos, preferencialmente de forma pragmática, devem ser encorajados, especialmente na faixa etária neonatal, para garantia da segurança e proteção dessa população.

## 6 REFERÊNCIAS

1. Cristina A, Carvalho C, Aparecida C, Cardoso A, Martire TM, Migliori GB, et al. Epidemiological aspects , clinical manifestations , and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. 2018;44(2):134–44.
2. World Health Organization (WHO). Operational handbook on tuberculosis [Internet]. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340256/9789240022614-eng.pdf>
3. Geneva: World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2022. 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. World Health Organisation. Global Health TB Report. Who. 2018. 277 p.
5. K.J. Snow, A. Bekkar, G.K.Huang, S.M.Graham. Tuberculosis in pregnant women and neonates: A meta-review of current evidence. *Paediatr Respir Rev.* 2020;36:27–32.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. Ministério da Saúde. 2022. 32 p.
7. Brasil. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 2017. 52 p.
8. Floyd K, Glaziou P, Zumla A, Raviglione M. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2018;6(4):299–314. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30057-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30057-2)
9. O’Connell J, de Barra E, McConkey S. Systematic review of latent tuberculosis infection research to inform programmatic management in Ireland. *Ir J Med Sci* [Internet]. 2022;191(4):1485–504. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02779-w>
10. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S VJ. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1(1–67).
11. Person AK, Sterling TR. Treatment of latent tuberculosis infection in hiv: Shorter or longer? *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012;9(3):259–66.

12. Smieja M, Marchetti C, Cook D et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 1999;
13. Brasil, Ministério da Saúde Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico de Tuberculose - 2022 | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília [Internet]. 2022; Available from: [file:///C:/Users/icaro/Downloads/023\\_boletim\\_tb\\_2022\\_web\\_sumario\\_interativo\(1\).pdf](file:///C:/Users/icaro/Downloads/023_boletim_tb_2022_web_sumario_interativo(1).pdf)
14. Basu Roy R, Whittaker E, Seddon JA et al. Tuberculosis susceptibility and protection in children. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(3):e96–108.
15. Whittaker E, López-Varela E, Broderick C, Seddon JA. Examining the Complex Relationship Between Tuberculosis and Other Infectious Diseases in Children. *Front Pediatr*. 2019;7(June).
16. Tahan TT, Gabardo BMA, Rossoni AMO. Tuberculosis in childhood and adolescence: a view from different perspectives. *J Pediatr (Versão em Port [Internet]*. 2020;96:99–110. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2019.11.002>
17. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis : a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(3):392–402.
18. Trauer JM, Moyo N, Tay EL, Dale K, Ragonnet R, McBryde ES, et al. Risk of active tuberculosis in the five years following infection ... 15%? *Chest*. 2016;149(2):516–25.
19. Australian Government| Department of Health. Tuberculosis CDNA National Guidelines for Public Health Units. 2022;(March):32. Available from: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/06/tuberculosis-cdna-national-guidelines-for-public-health-units.pdf>
20. World Health Organization W. Tuberculosis and air travel Guidelines. 2013;
21. Luzzati R, Migliori GB, Zignol M, Cirillo DM, Maschio M, Tominz R, et al. Children under 5 years are at risk for tuberculosis after occasional contact with highly contagious patients: Outbreak from a smear-positive healthcare worker. *Eur Respir J*. 2017;50(5):10–3.
22. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T et al. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*.

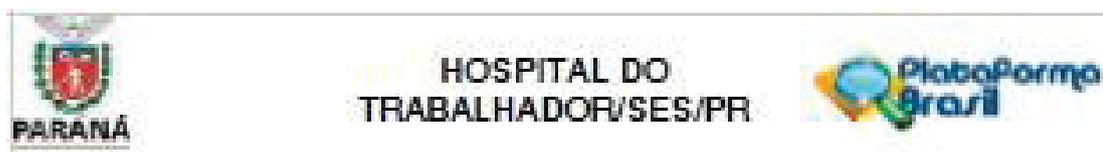
- 2019;1900655.
23. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da saúde, 2019. 2019. 364 p.
  24. Lee HH, Choi DH, Kim JR, Kim YG, Jo KW, Shim TS. Evaluation of a lateral flow assay–based IFN- $\gamma$  release assay as a point-of-care test for the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Clin Rheumatol*. 2021;40(9):3773–81.
  25. Li F, Xu M, Zhou L, Xiong Y, Xia L, Fan X, et al. Safety of recombinant fusion protein ESAT6-CFP10 as a skin test reagent for tuberculosis diagnosis: An open-label, randomized, single-center phase i clinical trial. *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23(9):767–73.
  26. BRASIL M da S. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. Ministério da Saúde. 2018. 32 p.
  27. Brasil. Ministério da Saúde. Informações sobre a distribuição pelo Ministério da Saúde do medicamento Rifapentina 150mg, comprimido, para uso associado à Isoniazida (100mg ou 300mg), comprimido, no tratamento da Infecção Latente pelo *Micobacterium tuberculosis* (ILTB). Nota técnica nº. 2021;(0022275836):5–10.
  28. Seddon JA, Garcia-Prats AJ, Purchase SE, Osman M, Demers AM, Hoddinott G, et al. Levofloxacin versus placebo for the prevention of tuberculosis disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: Study protocol for a phase III cluster randomised controlled trial (TB-CHAMP). *Trials*. 2018;19(1):1–11.
  29. Delacourt C, Zellweger JP. Towards better management of latent tuberculosis infection in children and young adults in the Maghreb. Conclusions of an expert meeting, Paris, 16 March 2018. *Arch Pediatr*. 2019;26(2):126–9.
  30. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J, et al. Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. *N Engl J Med*. 2018;379(5):454–63.
  31. Dick Menzies, M.D., Menonli Adjobimey, M.D., M.P.H., Rovina Ruslami, M.D., Ph.D., Anete Trajman, M.D., Ph.D., Oumou Sow, M.D., Heejin Kim, M.D., Joseph Obeng Baah, M.D., Guy B. Marks, Ph.D., F.R.A.C.P., Richard Long, M.D., Vernon Hoepfner, M.D., Kevin Elw et al. Four months of rifampin or nine

- months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med*. 2018;379(5):440–53.
32. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1001–11.
  33. Sun HY, Huang YW, Huang WC, Chang LY, Chan PC, Chuang YC, et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis* [Internet]. 2018;111(May):121–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.05.013>
  34. Shao Y, Joseph R Hageman, S STS. Congenital and Perinatal Tuberculosis. *Neoreviews*. 2021;Sep;22(9):e600–5.
  35. Gupta A, Hughes MD, Garcia-Prats AJ, McIntire K, Hesselning AC. Inclusion of key populations in clinical trials of new antituberculosis treatments: Current barriers and recommendations for pregnant and lactating women, children, and HIV-infected persons. *PLoS Med*. 2019;16(8):1–26.
  36. Camargo Jr. KR de, Coeli CM. Going open source: some lessons learned from the development of OpenRecLink. *Cad Saude Publica*. 2015;31(2):257–63.
  37. Chakaya J, Khan M, Ntoumi F et al. Global Tuberculosis Report 2020 – Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *Int J Infect Dis*. 2021;113(Suppl 1):S7–12.

## ANEXO 1 – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DO TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE DA TUBERCULOSE, PARANÁ, 2009-2016

Secretaria de Estado da Saúde GOVERNO DO PARANÁ		FICHA DE NOTIFICAÇÃO/CONTROLE TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE DA TUBERCULOSE (TILTB)		Nº da Notificação		
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação: 2- Individual		2 Data de Notificação		
	3	Município de Notificação		Código (IBGE)		
	4	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código		
Dados do Caso	5	Agravamento: TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE DA TUBERCULOSE (TILTB - QUIMIOPROFILAXIA)		6	Data de Início de Tratamento	
	7	Nome		8 Data de Nascimento		
	9	(ou) Idade: 0-11 meses, 12-17 meses, 18-24 meses, 25-35 meses, 36-47 meses, 48-59 meses, 60-69 meses, 70-79 anos, 80-89 anos, 90-99 anos, 100+ anos	10	Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Ignorado	11	Religião: <input type="checkbox"/> Católica <input type="checkbox"/> Evangélica <input type="checkbox"/> Espiritista <input type="checkbox"/> Outras
	12	Escolaridade (em anos de estudo concluídos): 1-Nenhuma 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 e mais 9-Ignorado		13		
Dados de Localização	14	Número do Cadastro SUS		15 Nome da mãe		
	16	Logradouro (rua, avenida...)		17	Código	
	18	Complemento (ap., casa...) e Ponto de Referência		19	Morador de Rua: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado	
	20	Município de Residência		Código (IBGE)		
	21	Bairro		22	CEP	
	23	(DDD) Telefone		24	Zona: <input type="checkbox"/> Urbana <input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/> Ignorada	
25			26	País (se residente fora do Brasil) Código		
<b>Dados Complementares do Caso</b>						
Indicação do TILTB	28		Indicação do Tratamento da Infecção Latente da Tuberculose (TILTB)		1 - Sim 2 - Não	
	<input type="checkbox"/> Recém-nascido co-habitante de paciente bacilífero <input type="checkbox"/> Criança < 10 anos co-habitante de paciente com TB <input type="checkbox"/> Adulto/adolescente com 10 anos ou mais co-habitante de paciente com TB <input type="checkbox"/> Conversão Tuberculínica Recente (nos últimos 12 meses): <input type="checkbox"/> profissional de saúde <input type="checkbox"/> Inquilino de sistema prisional <input type="checkbox"/> Inquilino de instituição de longa permanência <input type="checkbox"/> profissional de laboratório de micobactéria		<input type="checkbox"/> Doença que predisponha a TB <input type="checkbox"/> Diabetes ( <input type="checkbox"/> Síndrome ( <input type="checkbox"/> Insuficiência renal ( <input type="checkbox"/> Neoplasia ( <input type="checkbox"/> HIV/AIDS ( <input type="checkbox"/> Outras <input type="checkbox"/> Imunossupressão por drogas: <input type="checkbox"/> Corticosteróides ( <input type="checkbox"/> Inibidor de TNF alfa ( <input type="checkbox"/> Quimioterápico ( <input type="checkbox"/> Transplantado de órgão ( <input type="checkbox"/> Outras <input type="checkbox"/> Imagem radiológica de Tb latente, sem uso prévio do TILTB <input type="checkbox"/> Outras			
Dados do Caso Índice (fonte de infecção)	29		Tipo de Contato		<input type="checkbox"/>	
	1 - Ausente 2 - Domicílio 3 - Trabalho 4 - Vizinhança 5 - Morador de rua 6 - Outro PRESENCIA DE CAMPOS 28 E 29 DE SEU CONTATO PRESENTE		30		Forma de Tuberculose do Caso Índice	
Dados do Caso	31		Nome do Caso Índice de Tuberculose		1 - Pulmonar bacilífero 2 - Pulmonar não bacilífero 3 - Pulmonar ignorado 4 - TB extrapulmonar 9 - Ignorado * Quando pulmonar e extrapulmonar, considerar pulmonar	
	32		Paciente institucionalizado		<input type="checkbox"/>	
	33		Se institucionalizado, qual instituição		1-Prisional 2-Orfanato 3-Hosp. psiquiátrico 4-Asilo 5-Outro	
	34		Realizou BOG		<input type="checkbox"/>	
Acompanhamento do Caso	35		Presença de Fuga Vacinal		<input type="checkbox"/>	
	36		Prova Tuberculínica		1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	
	37		Tipo de Tratamento		<input type="checkbox"/>	
	38		Se Evento Adverso, quais sintomas		<input type="checkbox"/>	
39		Resultado do Anti-HIV		<input type="checkbox"/>		
40		Evolução do Caso		<input type="checkbox"/>		
41		Data do Encerramento		Observações:		
Interlocutor	42		Nome		43	
	44		Função		45	
				Assinatura		

## ANEXO 2 – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISAS EM SERES HUMANOS – HOSPITAL DO TRABALHADOR SES/PR



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DA EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE DE TUBERCULOSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NO ESTADO DO PARANÁ.

**Pesquisador:** Tony Tannous Tahan

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 80852518.4.0000.5225

**Instituição Proponente:** secretaria de estado da saúde do parana

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.674.717

#### Apresentação do Projeto:

Estudo observacional, analítico, transversal com coleta de dados retrospectiva com o intuito de analisar o tratamento da infecção latente de tuberculose (TILTB) no Estado do Paraná desde o início da implantação das fichas de notificação de TILTB. Esses dados nunca foram publicados em larga escala, somente em populações específicas

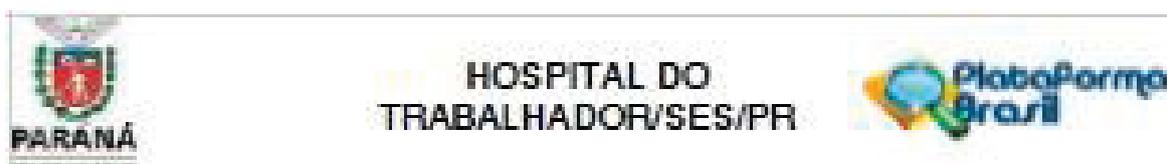
#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a prevalência de casos notificados de tuberculose doença dentre os casos que realizaram Tratamento de Infecção Latente de Tuberculose (TILTB).

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto de pesquisa envolve a utilização de banco de dados de notificação de TILTB, estes são dados secundários, porém para verificar se algum paciente que realizou TILTB desenvolveu tuberculose, serão necessários a identificação dos mesmos, dados primários, assim os riscos são de quebra de sigilo e confidencialidade. Para minimizar ao máximo este risco, a proposta do pesquisador juntamente com o SESA é de que estes dados não saiam do SESA e serão analisados juntamente com colaboradores do SESA. Somente

**Endereço:** Hospital do Trabalhador Avenida República Argentina, 4405 - Novo Mundo - 81.052-000 - Curitiba - PR - 41  
**Bairro:** Novo Mundo **CEP:** 81.052-000  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefones:** (41)2212-5071 **E-mail:** cep@sesa.pr.gov.br



Continuação do Parecer 2.674/2017

salvo do SEBA os dados trabalhados sem a identificação nominal dos sujeitos da pesquisa

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

projeto bem elaborado com grande importância.

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

todos apresentados.

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

sem pendências.

**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	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1111297.pdf	14/05/2018 16:02:47		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PLATAFORMA.docx	14/05/2018 15:58:20	Tony Tannous Tahan	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	concordancia_dos_servicos.pdf	14/05/2018 15:56:40	Tony Tannous Tahan	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	concordancia.pdf	14/05/2018 15:54:49	Tony Tannous Tahan	Aceito
Outros	dispensa_do_termo_de_consentimento.pdf	14/05/2018 15:50:10	Tony Tannous Tahan	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	14/05/2018 15:47:21	Tony Tannous Tahan	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Hospital do Trabalhador Avenida República Argentina, 4406 - Novo Mundo - 01.050-000 - Curitiba - PR - 41  
 Bairro: Novo Mundo CEP: 01.050-000  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)2013-5071 E-mail: cep@ses.pr.gov.br



HOSPITAL DO  
TRABALHADOR/SES/PR



Continuação do Processo 2479/2018

CURITIBA, 24 de Maio de 2018

---

Assinado por:  
silvania klug pimentel  
(Coordenador)

Endereço: Hospital do Trabalhador Avenida República Argentina, 4406 - Novo Mundo - 81.050-000 - Curitiba - PR - 41  
Bairro: Novo Mundo CEP: 81.050-000  
UF: PR Município: CURITIBA  
Telefone: (41)3212-5071 E-mail: ceph@sesa.pr.gov.br