



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA  
PROGRAMA DE PÓS – GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

**LUCIANA SOBRAL DA SILVEIRA SILVA**

**DETERMINANTES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA TUBERCULOSE E DAS  
PERDAS NA CASCATA DE CUIDADOS ENTRE CRIANÇAS E ADOLESCENTES  
EM CONTATO COM CASOS DE TUBERCULOSE PULMONAR NO BRASIL**

**TESE DE DOUTORADO**

**Salvador**

**2023**

**LUCIANA SOBRAL DA SILVEIRA SILVA**

**DETERMINANTES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA TUBERCULOSE E DAS  
PERDAS NA CASCATA DE CUIDADOS ENTRE CRIANÇAS E ADOLESCENTES  
EM CONTATO COM CASOS DE TUBERCULOSE PULMONAR NO BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Dr. Bruno de Bezerril Andrade.  
Coorientadora: Dra. María Belen Arriaga Gutiérrez.

**Salvador**

**2023**

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

S586 Silva, Luciana Sobral da Silveira

Determinantes clínicos e epidemiológicos da tuberculose e das perdas na cascata de cuidados entre crianças e adolescentes em contato com casos de tuberculose pulmonar no Brasil. /Luciana Sobral da Silveira Silva. – 2023.  
147f.: 30cm.

Orientador: Prof.º. Dr. Bruno de Bezerril Andrade

Coorientadora: Prof.ªDra. María Belen Arriaga Gutiérrez

Doutora em Medicina e Saúde Humana

Inclui bibliografia

1. Tuberculose latente. 2. Contato. 3. Cascata de cuidado. 4. Crianças. 5. IGRA. I.Andrade, Bruno de Bezerril. II. Determinantes clínicos e epidemiológicos da tuberculose e das perdas na cascata de cuidados entre crianças e adolescentes em contato com casos de tuberculose pulmonar no Brasil.

CDU: 616-002.5

**LUCIANA SOBRAL DA SILVEIRA SILVA**

**“DETERMINANTES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA TUBERCULOSE E DAS PERDAS NA CASCATA DE CUIDADOS ENTRE CRIANÇAS E ADOLESCENTES EM CONTATO COM CASOS DE TUBERCULOSE PULMONAR NO BRASIL”**

Tese apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 19 de maio de 2023.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dra. Theolis Costa Barbosa Bessa  
Doutora em Patologia Humana  
Instituto Gonçalo Moniz, Fiocruz

---

Dr. Eduardo Martins Netto  
Doutor em Medicina e Saúde  
Universidade Federal da Bahia, UFBA

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Marice Teixeira Ladeia  
Doutora em Medicina e Saúde  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Cristiane Maria Carvalho Costa Dias  
Doutora em Medicina e Saúde Humana  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Lívia Fonseca da Silva Carvalho de Azevedo Santana  
Doutora em Medicina e Saúde Humana  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Dedico este trabalho à minha mãe Rivandete.

Ao meu marido Welington e nossos filhos João e Maria. Aos meus irmãos Marcus, Tatiana e Afonso.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Bruno de Bezerril Andrade, por ser exemplo de dedicação à ciência, pelo apoio, confiança, disponibilidade, incentivo e ensinamentos. Obrigada por valorizar o meu trabalho, por ser luz em momentos difíceis do processo de construção, pela leveza que trouxe nesta minha caminhada desafiadora, por tornar possível a realização deste importante sonho em minha vida!

À minha coorientadora María Belen Arriaga Gutiérrez, por estar ao meu lado, de mãos dadas ainda que a quilômetros de distância. Obrigada por tantos ensinamentos, disponibilidade, apoio, dedicação, seriedade e acima de tudo pela paciência. Você tornou esta caminhada até aqui, mais fácil e rica em aprendizados.

À equipe do RePORT no Brasil, em especial ao Dr. Timothy Sterling, Dr. Marcelo Cordeiro dos Santos, Mariana Araújo Pereira, Beatriz Barreto Duarte. Obrigada Michael Rocha por ter iniciado comigo esta caminhada, contribuindo com o desenvolvimento do projeto.

Aos meus professores da Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, em especial à professora Ana Marice Ladeia, por ser exemplo de mulher na ciência, pelos ensinamentos, acolhimento, sensibilidade e incentivo.

Ao meu marido e filhos, por estarem sempre ao meu lado, apoiando minhas escolhas, compreendendo minhas ausências, sendo amor no mais amplo significado da palavra. Vocês sempre acreditaram no meu potencial, e foram a base que me permitiu voar e lutar pelos meus sonhos. Agradecimento especial ao meu marido Welington, companheiro de vida. Você é para mim exemplo de dedicação à Educação, aos estudos. Sua busca pelo conhecimento e sua luta por uma educação emancipadora são inspiração para mim.

À minha mãe e meus irmãos, estarem comigo desde sempre, vibrando, apoiando, incentivando o meu crescer. Quanto orgulho tenho de vocês e do que construímos juntos: amor e união!

## RESUMO

**Introdução:** Aproximadamente 10% da carga global de tuberculose (TB) é em crianças. A identificação, o diagnóstico e o tratamento precoce da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (ITB) são estratégias eficazes para o controle da TB em crianças e na idade adulta. A análise da cascata de cuidados aplicada aos indivíduos em contato com casos confirmados de TB ativa, envolvendo múltiplas etapas, ajuda a quantificar as lacunas na prestação de cuidados, apontando áreas onde a qualidade do atendimento pode ser melhorada. O objetivo deste estudo foi avaliar os determinantes da ITB e da perda na cascata de cuidados, entre crianças e adolescentes contatos de casos de tuberculose ativa em uma coorte bem caracterizada e proveniente regiões de alta carga da doença no Brasil. **Métodos:** Contatos próximos de 592 pacientes com TB pulmonar arrolados entre 2015 e 2019 em uma coorte brasileira multicêntrica foram acompanhados por 6-24 meses e classificados de acordo com as faixas etárias: <5 anos, 5-9 anos, 10-14 anos, 15-18 anos e > 18 anos. No nosso estudo consideramos contato de TB, toda pessoa exposta ao caso fonte, no momento da descoberta do caso de tuberculose. Os contatos próximos e recentes (de no mínimo 4h/semana nos últimos 6 meses após início dos sintomas do caso fonte) de um caso infeccioso de TB pulmonar. Dados sobre investigação clínica, exame radiográfico e Ensaio de Liberação de Interferon-Gama (IGRA) no momento do arrolamento e após 6 meses de seguimento foram coletados. Regressões logísticas multivariadas foram utilizadas para identificar fatores independentes associados à ITB e perdas na cascata de atendimento em crianças, adolescentes e adultos. **Resultados:** Entre 1.795 contatos de TB inicialmente identificados, 530 (29,5%) tinham  $\leq 18$  anos de idade. Aproximadamente metade dos resultados dos IGRAs no início do estudo foi negativa em todas as faixas etárias. No entanto, no mês 6, a maior frequência (10,4%) de conversão IGRA foi observada no grupo de participantes com 15-18 anos. A regressão multivariada revelou que a presença de cavitação na radiografia de tórax, tosse persistente, baciloscopia positiva do caso fonte de TB, e o envelhecimento nos contatos foram independentemente associados com IGRA positivo ou conversão na população pediátrica e adolescente. As perdas na cascata foram especialmente altas em crianças <5 anos (88%), e crianças de 10 a 14 anos tiveram o menor percentual (9,8%) de adesão ao TPT recomendado. Além disso, a regressão multivariada revelou que a idade mais jovem dos contatos e os casos índice de TB que eram do sexo feminino, tinham cavidades pulmonares e tosse persistente mostraram-se independentemente associados a perdas na cascata de cuidados em pessoas  $\leq 18$  anos. **Conclusão:** Crianças e adolescentes são uma população de alto risco para o desenvolvimento de ITB. Nossos achados acerca dos determinantes de ITB na população pediátrica, refletidos na alta conversão do IGRA em adolescentes associado às perdas na cascata de cuidados em crianças e adolescente levantam uma grande preocupação com a necessidade urgente de aprimoramento das políticas públicas de saúde, para otimizar o rastreamento, o diagnóstico e o tratamento e, principalmente, o monitoramento dos contatos em seus primeiros 5 anos de vida.

**Palavras-chave:** Tuberculose Latente; Contato; Cascata de cuidado; Crianças; IGRA.

## ABSTRACT

**Introduction:** Approximately 10% of the global burden of tuberculosis (TB) is in children. Early identification, diagnosis and treatment of Mycobacterium tuberculosis infection (TBI) are effective strategies for TB control in children and adults. The analysis of the cascade of care applied to individuals in contact with confirmed cases of active TB, involving multiple steps, helps to quantify the gaps in the provision of care, pointing out areas where the quality of care can be improved. The objective of this study was to evaluate the determinants of TBI and the loss in the cascade of care among children and adolescents in contact with active tuberculosis cases in a well-characterized cohort from regions with high disease burden in Brazil. **Methods:** Close contacts of 592 pulmonary TB patients enrolled between 2015 and 2019 in a multicenter Brazilian cohort were followed for 6-24 months and classified according to age groups: <5 years, 5-9 years, 10-14 years, 15-18 years and >18 years. In our study, we considered TB contact as any person exposed to the source case at the time of discovery of the tuberculosis case. Close (in-house) and recent (minimum 4 hours/week in the last 6 months after onset of symptoms in the source case) contacts of an infectious case of pulmonary TB. Data on clinical investigation, radiographic examination and Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) at baseline and after 6 months were collected. Multivariate regressions were used to identify factors associated with TBI and losses in the cascade of care in children, adolescents and adults. **Results:** Among 1,795 TB contacts initially identified, 530 (29.5%) were  $\leq 18$  years of age. Approximately half of the IGRA results at baseline were negative in all age groups. However, at month 6, the highest frequency (10.4%) of IGRA conversion was observed in the group of participants aged 15-18 years. Multivariable regression revealed that the presence of chest radiography cavitation, persistent cough, positive smear in source TB cases, and aging in contacts were independently associated with positive IGRA or conversion in the pediatric and adolescent population. Losses in the cascade were especially high in children <5 years old (88%), and children 10-14 years old had the lowest percentage (9.8%) of compliance with recommended TPT. Furthermore, multivariable regression revealed that younger age of contacts and TB source cases who were female, had pulmonary cavities, and persistent cough were independently associated with losses in the cascade of care in persons  $\leq 18$  years old. **Conclusion:** Children and adolescents are a population at high risk for the development of TBI. Our findings on the determinants of TBI in the pediatric population, reflected in the high conversion of IGRA in adolescents associated with losses in the cascade of care in children and adolescents, raise a great concern about the urgent need to improve public health policies to optimize screening, diagnosis and treatment and, mainly, the monitoring of contacts in their first 5 years of life.

**Descriptors:** Tuberculosis; Contact; IGRA; TBI Cascade; Children.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Coeficiente de incidência de tuberculose (casos por 100 mil hab.) por Unidades da Federação. Brasil, 2022. ....	14
<b>Figura 2</b> - Coeficiente de mortalidade por tuberculose, por unidade federada, 2021. ....	15
<b>Figura 3</b> - Estimativa de casos de tuberculose não diagnosticada em diferentes faixas etárias em 2017 no mundo. ....	16
<b>Figura 4</b> - Número estimados de crianças e adolescentes com <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . ....	17
<b>Figura 5</b> - Fatores que influenciam na resposta imune à tuberculose. ....	22
<b>Figura 6</b> - Risco de tuberculose doença de acordo com a idade após infecção primária (pré-tratamento). ....	23
<b>Figura 7</b> - Distribuição das formas clínicas da tuberculose na infância e adolescência. ....	24
<b>Figura 8</b> - Distribuição dos casos novos de tuberculose na faixa etária pediátrica (Brasil, 2018). ....	24
<b>Figura 9</b> - Diferenças entre TST e IGRA. ....	31
<b>Figura 10</b> - Investigação de contatos com idade maior ou igual a 10 anos. ....	35
<b>Figura 11</b> - Investigação de contatos com idade menor que 10 anos. ....	36
<b>Figura 12</b> - Estratégias para o fim da tuberculose em crianças e adolescentes. ....	43
<b>Figura 13</b> - Esquema de visitas e procedimentos nos participantes de RePORT-Brasil. ....	49
<b>Figura 14</b> - Resultados do primeiro e segundo IGRA realizados entre os contatos de casos de TB segundo a faixa etária dos contatos. ....	55
<b>Figura 15</b> - Características clínicas associadas à positividade e conversão do IGRA em contatos pediátricos de TB ativa. ....	62
<b>Figura 16</b> - Características clínicas associadas à positividade e conversão do IGRA em contatos adultos de TB ativa. ....	63
<b>Figura 17</b> - Recomendação, conclusão do tratamento da ITB e incidência de TB ativa entre os contatos por faixa etária. ....	65
<b>Figura 18</b> - Características da população de estudo por perdas na cascata de cuidados da ITB. ....	70
<b>Figura 19</b> - Cascata no cuidado da ITB em contatos de casos de TB e tipo de perdas na cascata de cuidados do ITB segundo a faixa etária. ....	74
<b>Figura 20</b> - Cascata de cuidados na ITB em contatos de casos de TB e fatores associados a perdas na cascata de ITB em contatos ≤18 anos. ....	78
<b>Figura 21</b> - Conclusões da tese e recomendações ....	92

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Manifestações clínicas possíveis da TB extrapulmonar em crianças. ....	19
<b>Tabela 2</b> - Sistema de pontuação para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes. ....	27
<b>Tabela 3</b> - Tratamento da infecção pela tuberculose. ....	39
<b>Tabela 4</b> - Esquema básico para o tratamento de tuberculose em adultos e adolescentes (>10 anos de idade). ....	40
<b>Tabela 5</b> - Esquema básico para o tratamento de tuberculose pulmonar em crianças (<10 anos de idade) e com peso inferior a 25 kg ....	41
<b>Tabela 6</b> - Esquema básico para o tratamento de TB pulmonar em crianças (<10 anos de idade) e com peso igual ou superior a 25kg. ....	41
<b>Tabela 7</b> - Características dos contatos de TB de acordo com a faixa etária. ....	52
<b>Tabela 8</b> - Características dos contatos pediátricos de TB e seus casos fontes de TB de acordo com o resultado do IGRA. ....	56
<b>Tabela 9</b> - Características dos contatos de TB da idade adulta e seus casos fontes de TB de acordo com o resultado do IGRA. ....	58
<b>Tabela 10</b> - Características dos contatos de TB e seus casos fontes de TB de acordo com a faixa etária e perdas na cascata de cuidados da ITB. ....	67
<b>Tabela 11</b> - Características dos contatos $\leq$ 18 anos de acordo com perdas e sem perdas na cascata de cuidados da ITB. ....	74

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>BAAR</b>	Bacilos álcool-ácido resistentes
<b>BACTEC®</b>	Becton Dickinson Diagnostic Instruments Systems
<b>CMV</b>	Citomegalovírus
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>EBV</b>	Epstein -Barr vírus
<b>END-TB</b>	<i>The End TB Strategy</i> (Estratégia para o fim da tuberculose)
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>IFN</b>	Interferon
<b>IGG</b>	Imunoglobulina G
<b>IGRA</b>	<i>Interferon Gama Release Assay</i> (teste liberação do interferon-gama)
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IMC</b>	Índice de massa corpórea
<b>IQR</b>	Interquartile range
<b>ITB</b>	Infecção por tuberculose
<b>Mtb</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>MSB</b>	Ministério da Saúde do Brasil
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PCR</b>	<i>Polymerase chain reaction</i> (reação em cadeia da polimerase)
<b>PPD</b>	<i>Purified protein derivative</i> (derivado proteico purificado)
<b>RePORT</b>	<i>Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis</i>
<b>REDCap</b>	<i>Research Electronic Data Capture</i> – Captura Eletrônica de Dados de Pesquisa – sistema eletrônico de fichas clínicas que será utilizado para o estudo
<b>SINAN</b>	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
<b>TB</b>	Tuberculose
<b>Th</b>	Linfócito T helper
<b>TNF</b>	Fator de necrose tumoral
<b>TPT</b>	Tratamento preventivo da tuberculose
<b>Treg</b>	Linfócito T regulador
<b>TST</b>	<i>Tuberculin skin test</i> (teste tuberculínico)
<b>Xpert® MTB /RIF</b>	Teste molecular GeneXpert; Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA)

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1</b>	<b>A epidemiologia da tuberculose no Brasil</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2</b>	<b>A tuberculose em crianças e adolescentes</b> .....	<b>16</b>
<b>2.3</b>	<b>Transmissão e patogenia da tuberculose</b> .....	<b>18</b>
<b>2.4</b>	<b>Determinantes da tuberculose em crianças e adolescentes</b> .....	<b>20</b>
<b>2.4</b>	<b>O espectro clínico da tuberculose em crianças e adolescentes</b> .....	<b>23</b>
<b>2.5</b>	<b>Diagnóstico da tuberculose em crianças e adolescentes</b> .....	<b>25</b>
<b>2.6.1</b>	Teste tuberculínico .....	<b>28</b>
<b>2.6.2</b>	Teste de liberação do Interferon-gama (IGRA) .....	<b>29</b>
<b>2.6.3</b>	Teste rápido molecular para Tuberculose (TRM-TB) .....	<b>31</b>
<b>2.6.4</b>	Cultura para micobactérias.....	<b>32</b>
<b>2.6</b>	<b>Avaliação dos contatos de casos TB</b> .....	<b>33</b>
<b>2.7</b>	<b>Cascata de cuidados em crianças e adolescentes</b> .....	<b>37</b>
<b>2.8</b>	<b>Tratamento ITB e TB ativa em crianças e adolescentes</b> .....	<b>38</b>
<b>2.10</b>	<b>Perspectivas para o fim da Tuberculose em crianças e adolescentes</b> ...	<b>42</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>44</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo geral</b> .....	<b>44</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>44</b>
<b>4</b>	<b>MÉTODO</b> .....	<b>45</b>
<b>4.1</b>	<b>Desenho geral do estudo</b> .....	<b>45</b>
<b>4.2</b>	<b>RePORT-Brasil</b> .....	<b>45</b>
<b>4.2</b>	<b>População do estudo e procedimentos</b> .....	<b>45</b>
<b>4.3.1</b>	<b>Crterios de Elegibilidade Coorte B</b> .....	<b>46</b>
<b>4.3.1.1</b>	<b>Crterios de inclusão</b> .....	<b>46</b>
<b>4.3.1.2</b>	<b>Crterios de exclusão</b> .....	<b>47</b>
<b>4.3.2</b>	<b>Procedimentos do Estudo</b> .....	<b>47</b>
<b>4.3</b>	<b>Cascata ITB: Definições de cada estágio e perdas</b> .....	<b>50</b>
<b>4.4</b>	<b>Declaração de ética</b> .....	<b>50</b>
<b>4.5</b>	<b>Análise de dados</b> .....	<b>50</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>52</b>
<b>5.1</b>	<b>Características clínicas e epidemiológicas dos contatos</b> .....	<b>52</b>
<b>4.6</b>	<b>Grupos por idade e resultados do IGRA</b> .....	<b>53</b>



4.8	Determinantes da positividade e conversão IGRA em contatos próximos	61
4.7	TPT em contatos $\leq 18$ anos .....	63
4.8	TPT em contatos adultos .....	64
4.9	Características dos participantes segundo perdas na cascata de cuidados do ITB estratificados por faixa etária .....	66
5.7	Cascata de cuidados da ITB em contatos de casos de TB por faixa etária	72
4.8	Cascata de cuidados da ITB em contatos de casos de TB $\leq 18$ anos .....	74
5	DISCUSSÃO .....	79
6	CONCLUSÃO .....	89
	REFERÊNCIAS .....	91
	APÊNDICES .....	99

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa complexa, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), capaz de atingir múltiplos órgãos e sistemas, determinando altos índices de morbidade e mortalidade (1). A TB é um grande problema de saúde pública, com estimativa de que aproximadamente um quarto da população mundial está infectada com Mtb, o que equivale a cerca de 2 bilhões de pessoas, com aproximadamente 10 milhões de novos casos e 1,3 milhão de mortes por ano (2). Até a pandemia coronavírus (COVID-19), a TB era a principal causa de morte causada por um único agente infeccioso, ficando acima do HIV/AIDS (2). O Brasil está entre os 30 países identificados pela Organização Mundial da Saúde com alta carga da doença; esses países respondem por 82% dos casos de TB em todo o mundo (2,3).

Há um grande esforço global contra a TB, como a estratégia da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o fim da tuberculose (END-TB), lançado em 2015 (3), que visa reduzir os casos de TB e óbitos associados em 90% e 95%, respectivamente, além de zero famílias sendo afetadas pelos custos catastróficos da TB até 2035. Para que esses objetivos sejam alcançados, os cuidados deverão ser centrados nas pessoas, priorizando o acesso universal à prevenção, diagnóstico precoce e início do tratamento para aqueles com TB ativa, assim como para pessoas com infecção por TB (ITB) e acompanhamento de contatos próximos ao caso de TB ativa. A OMS estabeleceu uma meta de 30 milhões de pessoas recebendo o tratamento preventivo de TB (TPT) no período de 2018 – 2020 (2). No entanto, destes, apenas 29% foram tratados, neste período. Quando avaliamos os números na população pediátrica, que compreende crianças na faixa etária de 0 a 10 anos e adolescentes de 11 a 19 anos de idade, observamos que apenas 29% das crianças menores de 5 anos e 1,6% das crianças acima desta faixa, que tiveram contato com casos ativos de TB, receberam TPT no mesmo período (2).

Além disso, durante a pandemia COVID-19, houve descontinuidade no monitoramento de pessoas diagnosticadas com TB ativa, bem como na triagem de contatos, o que causou reduções no número de indivíduos em tratamento para TB (-15%, de 177.100 para 150.359, cerca de 1 em cada 3 dos indivíduos com TB ativa) e TPT (-21%, de 3,6 milhões para 2,8 milhões), e queda nos gastos globais com diagnóstico,

tratamento e prevenção nos serviços de saúde (de US\$ 5,8 bilhões para US\$ 5,3 bilhões, menos da metade do necessário) (2).

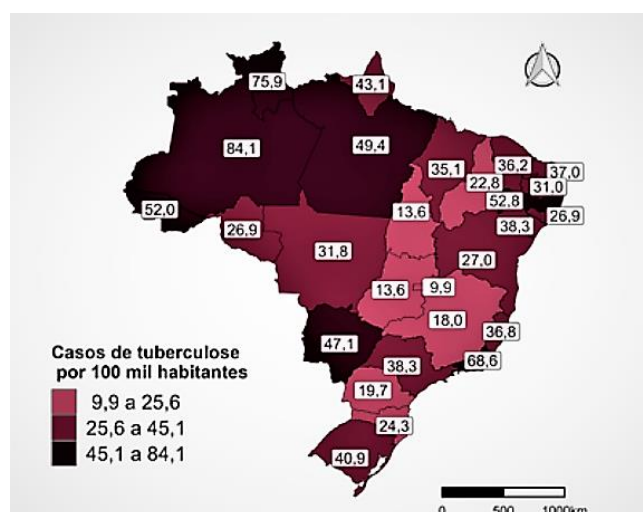
As crianças e adolescentes têm um risco expressivo de adoecimento por TB, com uma lacuna importante no seu diagnóstico. A investigação de TB em crianças, com a compreensão dos seus determinantes, é um pilar fundamental para a obtenção de conhecimento, orientando estratégias que possam estabelecer um diagnóstico precoce e acurado, objetivando impedir a evolução da ITB para TB ativa. Além disto, entender a cascata de cuidados e os fatores críticos que causam o abandono da investigação e tratamento é componente chave no acompanhamento dos contatos. Considerando que no Brasil, segundo os últimos dados da OMS e Ministério da Saúde, temos uma estimativa expressiva de lacuna no diagnóstico, notificação e tratamento da TB na faixa etária pediátrica, é de fundamental importância estudos que abordem o rastreio, o tratamento da ITB e da TB ativa, quando indicado, e seguimento de indivíduos contatos de pessoas com TB ativa.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 A epidemiologia da tuberculose no Brasil

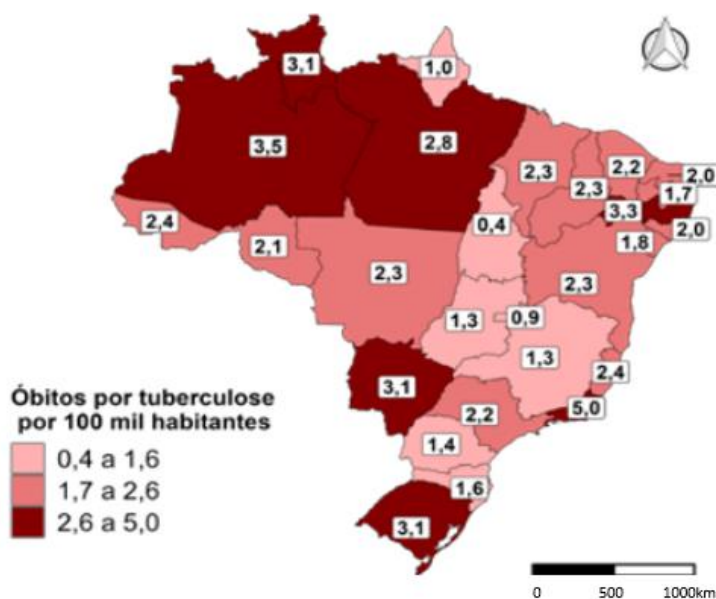
O Brasil é um dos países com maior número de casos no mundo e, desde 2003, a doença é considerada uma prioridade nas ações do Ministério da Saúde (MS). Embora seja uma doença com diagnóstico e tratamento realizados de forma universal e gratuita pelo Sistema Único de Saúde, ainda temos barreiras no rastreamento, diagnóstico, tratamento e seguimento dos casos de TB ativa e seus contatos. Em 2019, antes da pandemia do Covid-19, foram registrados no Brasil, 4.532 óbitos em decorrência da TB, o que equivale a um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos/100 mil habitantes(4). Em 2022, as Unidades Federadas(UF) que apresentaram populações sob maior risco de adoecimento por TB foram Amazonas (84,1 casos por 100 mil hab.), Roraima (75,9 casos por 100 mil hab.) e Rio de Janeiro (68,6 casos por 100 mil hab.) (**Figura 1**). Um total de 13 UF registraram coeficiente de incidência superior ao nacional (36,3 casos por 100 mil hab.), segundo os dados recentemente publicados do **Sinan/SVS/MS e IBGE (Figura 1)** (4). Outro dado relevante, é o coeficiente de mortalidade, em 2022, os estados que apresentaram maior risco de morte por TB na população foram Rio de Janeiro (5,0 óbitos por 100 mil hab.), Amazonas (3,5 óbitos por 100 mil hab.) e Pernambuco (3,3 óbitos por 100 mil hab.) (**Figura 2**) (4).

**Figura 1** - Coeficiente de incidência de tuberculose (casos por 100 mil hab.) por Unidades da Federação. Brasil, 2022.



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. a Dados extraídos e qualificados em fevereiro/2023. Dados preliminares, sujeitos a alteração.

**Figura 2** - Coeficiente de mortalidade por tuberculose, por unidade federada, 2021.



Fonte: Sistema de Informação sobre Mortalidade/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. a Dados extraídos em novembro/2022. Dados preliminares, sujeitos a alteração.

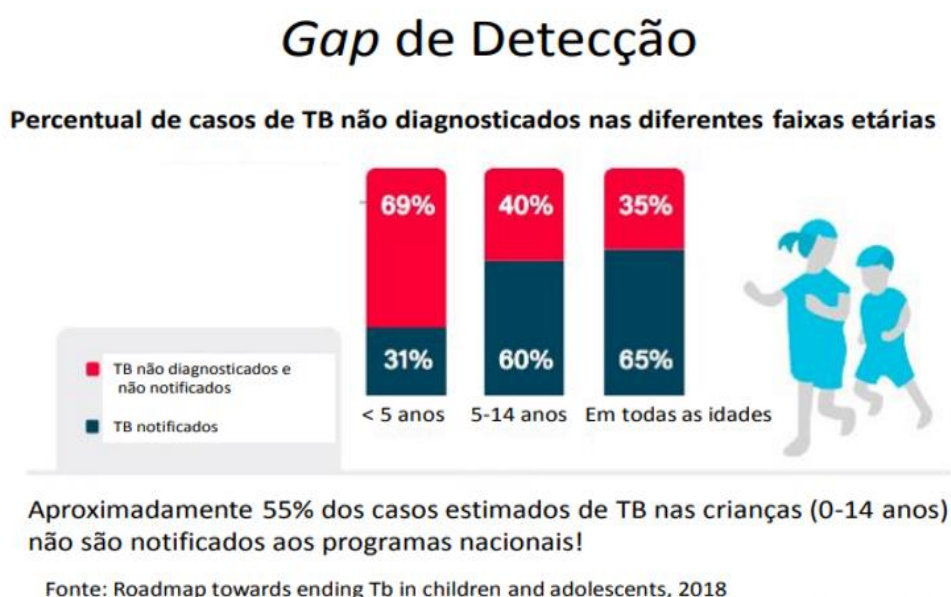
O Ministério da Saúde do Brasil vem ao longo dos últimos anos, alinhado com os objetivos definidos pela OMS para o Fim da TB. Lançado em 2017, relançado e atualizado em 2021, o Brasil Livre da Tuberculose - Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública tem estratégias definidas por períodos. Este plano tem como metas reduzir o coeficiente de incidência da TB em 90%, reduzindo o coeficiente de incidência de TB para menos de 10 casos por 100 mil habitantes até 2035 e reduzir o número de mortes por TB em 95%, reduzindo o número de mortes por TB para menos de 230 até 2035 (5).

Mas apesar de termos estratégias bem definidas e amplas, o Brasil registrou um número recorde de mortes – 5 mil óbitos por TB em 2021, segundo dados do Ministério da Saúde. Em 2022, cerca de 78 mil pessoas adoeceram por tuberculose no Brasil. Este número representa um aumento de 4,9% em relação à 2021(4). Diante deste cenário, novas estratégias foram traçadas e foi lançado em março de 2023 a Campanha Nacional de Combate à Tuberculose, iniciativa que reforça a importância de medidas de prevenção, do diagnóstico e do tratamento da TB, unindo ações amplas, que englobam a criação de um grupo interministerial.

## 2.2 A tuberculose em crianças e adolescentes

No Brasil, assim como em outros países, o diagnóstico de TB em crianças e adolescentes é desafiador devido ao quadro clínico por vezes com manifestações atípicas ou inespecíficas e baixa sensibilidade dos testes diagnósticos. As últimas estimativas sugerem que existe uma grande lacuna na detecção de TB na infância, atingindo mais da metade (55%) das quase um milhão de crianças com TB (0-14 anos) notificadas em 2017, em todo o mundo, apresentando uma frequência muito maior de casos não diagnosticados do que o relatado para adultos que chega a 35% (6) (**Figura 3**).

**Figura 3** - Estimativa de casos de tuberculose não diagnosticada em diferentes faixas etárias em 2017 no mundo.



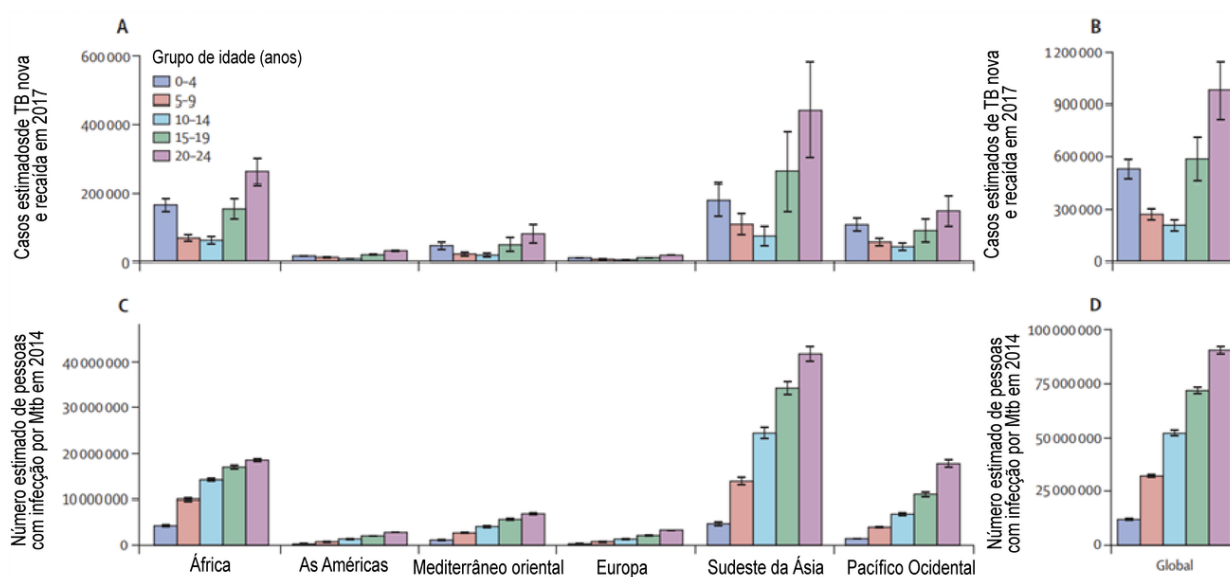
Fonte: Adaptado do artigo *World Health Organization. Roadmap towards ending TB in children and adolescents*, 2018 (6).

Em 2020, crianças e adolescentes com menos de 15 anos representaram 11% de todos os casos de TB, em todo o mundo (2). Além disso, a TB é responsável por mais de 200.000 mortes por ano entre crianças e adolescentes no mundo (7). Em 2021, o Brasil registrou 2.077 casos de TB em menores de 15 anos de idade (3,0% do total de casos). Ao observar os casos diagnosticados em menores de cinco anos de idade, faixa etária com maior risco de desenvolver doença grave(8,9), foram diagnosticados 833 casos novos de TB em 2021, perfazendo 1,2% do total de casos novos de TB

diagnosticados no país (4). Dentre os casos novos de TB diagnosticados em menores de 15 anos em 2021, os casos em menores de cinco anos representam 40,1% (4). Em 2022, houve um aumento destes números, sendo diagnosticados 2703 (3,5%) casos novos de TB, em menores de 15 anos. A proporção de casos em menores de 5 anos, apresentou um aumento de 10,9% em comparação com 2019, passando de 33,8% para 37,5% (4).

Os adolescentes, são um grupo com significativa suscetibilidade à TB, com aumento considerável da prevalência da infecção pelo Mtb, e da incidência de TB ativa (10) (**Figura 4**). As razões prováveis para este cenário não são completamente compreendidas, porém aventam-se as hipóteses relacionadas a mudanças hormonais e imunológicas que ocorrem neste período, mudanças comportamentais e nos padrões de contato social, consumo de álcool, tabaco e drogas ilícitas e dificuldade de adesão ao tratamento (11). O diagnóstico precoce da TB, incluindo teste universal de suscetibilidade a medicamentos, triagem sistemática de contatos e grupos de alto risco, é um dos pilares importantes definidos pela OMS para controlar a disseminação do Mtb e, conseqüentemente, reduzir a morbimortalidade por TB (2).

**Figura 4** - Número estimado de crianças e adolescentes com *Mycobacterium tuberculosis*.



(A, B) Número estimado de pessoas desenvolvendo tuberculose nova ou recidiva em 2017 (C, D) pessoas que vivem com *Mycobacterium tuberculosis* infecção em 2014.  
Fonte: Adolescent tuberculosis. *Lancet Child Adolesc Health* 2019 (12).

Diante deste cenário ainda preocupante da TB no Brasil e no mundo, além da percepção de que crianças e adolescente são uma população cujo diagnóstico de TB e acompanhamento permanecem desafiadores, pesquisas voltadas para melhor compreensão dos determinantes da ITB na faixa etária pediátrica são importantes para reduzir a morbimortalidade da TB nesta população.

### 2.3 Transmissão e patogenia da tuberculose

Robert Koch descobriu o Mtb, a bactéria causadora da tuberculose (TB) em 1882 (13). Este foi um marco histórico importante, para que novas pesquisas fossem desenvolvidas para melhor compreensão das formas de transmissão, fisiopatogenia e para posteriormente avançarmos no tratamento e prevenção da doença. Outras micobactérias podem acometer os humanos entre elas o *M. bovis*, o *M.africanum*, *M. bovis BCG*, *M. canetti*. (14,15).

A transmissão do Mtb foi descrita por diversos autores (16,17), consistindo na inalação de gotículas contendo o Mtb, aerossóis expelidos, por indivíduos portadores de TB pulmonar, através da fala, espirros, tosse. Estas gotículas contendo o bacilo ao serem aspiradas podem ficar retidas pelo sistema mucociliar respiratório e serem eliminadas, ou atingirem os alvéolos e iniciar o processo infeccioso (16,17).

Indivíduos expostos ao Mtb podem apresentar diferentes desfechos como eliminação microbiana, desenvolvimento de TB ativa, infecção assintomática (com o bacilo persistindo latente sem causar doença por décadas), até TB subclínica ou incipiente (11, 18, 19). A ITB é definido como a persistência de uma resposta imune contra o Mtb, sem manifestações clínicas de doença ativa (18, 20). Indivíduos com ITB têm de 5% a 15% de chance de desenvolver os sintomas da doença em algum momento da vida (21). Essa proporção pode chegar a 40% entre crianças menores de cinco anos (20). Embora o órgão mais afetado na TB ativa seja o pulmão (10), a TB pode ser também extrapulmonar, podendo acometer outros órgãos e sistemas, como pleura, gânglios, ossos, peritônio, meninges, trato gênito-urinário, principalmente em crianças (15) **(Tabela 1)**.



**Tabela 1** - Manifestações clínicas possíveis da TB extrapulmonar em crianças.

<b>Sistemas/ Órgãos</b>	<b>Potenciais manifestações de doença</b>
<b>Sistema nervoso central</b>	Meningite; tuberculoma.
<b>Ocular</b>	Uveíte, Conjuntivite flictenular.
<b>Ouvidos e nasofaringe</b>	Otite média supurativa crônica; mastoidite; amidalite; envolvimento laríngeo.
<b>Cardíaco</b>	Derrame pericárdico; insuficiência cardíaca direita secundária à doença pulmonar extensa e bronquiectasia.
<b>Abdominal</b>	Peritonite; enterite; envolvimento dos gânglios linfáticos; envolvimento visceral (especialmente fígado e baço).
<b>Geniturinário †</b>	Envolvimento genital possível para mulheres > homens; Nefrite intersticial; glomerulonefrite.
<b>Osteoarticular</b>	Osteomielite vertebral; outro envolvimento esquelético possível, especialmente ossos tubulares e planos; dactilite; derrames articulares / artrite (menos comum); artrite reativa (doença de Poncet).
<b>Linfático</b>	Adenopatia periférica (cervical> axilar> região inguinal) ou central.
<b>Cutâneo</b>	Numerosas manifestações de infecção exógena (cancro, verrugas) ou disseminação endógena (lúpus vulgar, lesões pustulonodulares); Eritema induratum de Bazin.

\*Reação de hipersensibilidade; † raramente visto em crianças devido à longa latência para reativação nesses órgãos. Fonte: Adaptado do artigo: *Tuberculosis in Children* (15).

Ao serem inalados, os bacilos são detectados e ingeridos pelos macrófagos alveolares e células dendríticas, que juntamente com mediadores antimicrobianos inatos, desencadeiam uma cascata de resposta imunológica inata, ativando as vias do complemento, estimulando a produção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, incluindo interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), aumentando a opsonização e fagocitose (15, 22). Além disso, neste processo de defesa também

estão envolvidas as respostas imunes adaptativas, que incluem células T (tipo Th-1 CD4+, CD8+ células T gama delta) que potencializam ainda mais a secreção de citocinas, tendo um papel chave no combate e controle da infecção pelo Mtb (23).

Quando esta resposta imunológica é eficiente, ocorre a eliminação completa do bacilo, ou o controle da sua multiplicação, permanecendo em estado latente por anos (24, 25). A manutenção do estado de latência, resulta de um equilíbrio nas interações hospedeiro-patógeno, onde houve sucesso no controle da disseminação do Mtb formando lesões granulomatosas. Contudo, como não ocorreu uma erradicação deste bacilo no organismo, ele poderá ser reativado futuramente. Desta forma, indivíduos com infecção tuberculosa (ITB), abrigam o patógeno, permanecendo clinicamente assintomáticos por décadas e carregam o risco de reativação da TB ao longo da vida, sendo portanto, reservatórios dos bacilos da TB (2, 26).

Quando ocorre falha na resposta inicial o Mtb pode ocorrer a infecção primária ou infecção inicial com a formação um granuloma subpleural acompanhado pela infecção granulomatosa dos linfonodos hilares, que quando agrupados, formam o complexo de Ghon (27). Poderá ocorrer também disseminação por via hematogênica para outros órgãos e tecidos, desenvolvendo focos metastáticos da TB. A tuberculose disseminada em crianças, pode ocorrer 1 a 3 meses após a infecção primária, podendo ocorrer por disseminação linfohematogênica. Apresenta evolução geralmente grave com acometimento simultâneo de diversos órgãos com risco também de meningite tuberculosa (28).

#### **2.4 Determinantes da tuberculose em crianças e adolescentes**

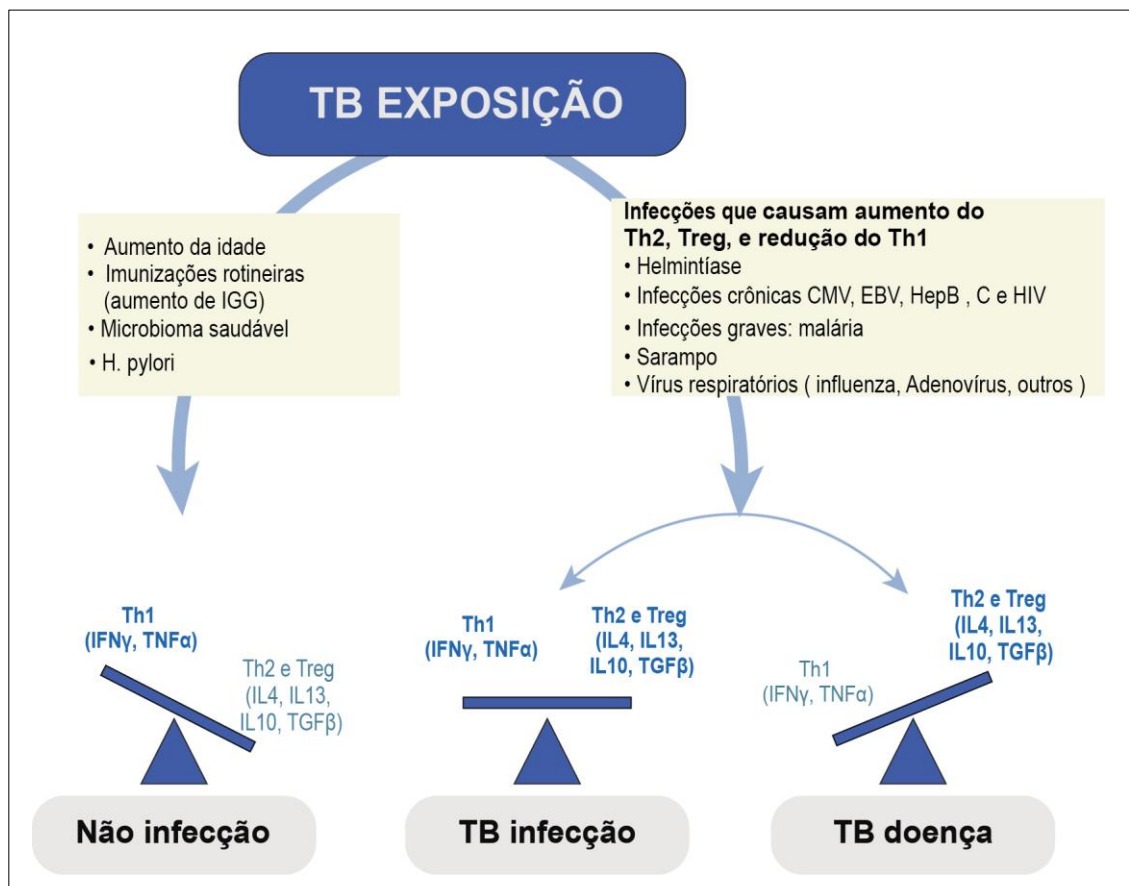
Fatores relacionados ao ambiente, ao bacilo e ao indivíduo estão relacionados com o risco de infecção pelo Mtb e a evolução para o estado de infecção (ITB), ou para TB ativa. A pobreza, a fome e a desigualdade social têm relevância incontestável como fatores determinantes da tuberculose. Esses aspectos vulnerabilizam pessoas e comunidades, acarretando maior risco de acometimento pela TB(4).

Condições de moradia, como ventilação do ambiente, presença de luz solar, tempo de contato com a pessoa bacilífera, condições econômicas, exposição ao tabaco,

interferem no risco de infecção pelo Mtb. Além destes fatores, a virulência do bacilo, carga micobacteriana da exposição, tempo da exposição, condições imunológicas e nutricionais do indivíduo exposto, presença de doença oncológica, e doença renal crônica, estão relacionados com a chance de uma vez infectado o indivíduo evoluir para a TB ativa (15, 26, 29).

Crianças menores que 5 anos, especialmente as menores de 2 anos, portadoras de erros inatos da imunidade, desnutrição, indivíduos em uso de corticosteroides a longo prazo, portadores de imunodeficiência adquirida, presença de neoplasias e transplantados tem maior propensão de progredir para doença ativa e por vezes a forma disseminada, sem sintomas prévios significativos, geralmente nos primeiros 12 meses após o contato com casos de TB ativa (9, 28, 30). É possível também, que a infecção por outro patógeno (vírus, bactérias, fungos e parasitas) interfira na resposta imune ao Mtb, implicando na progressão da infecção para doença, ao desequilibrar a resposta imunológica tipo Th1, Th2 e T reguladores (30). Considerando que muitas dessas doenças têm distribuições geográficas sobrepostas à TB, é importante pensar na possível correlação de causalidade. As vacinas, principalmente de vírus vivo atenuado, por estimular a produção de imunoglobulinas e interferon gama, podem colaborar e diminuir o risco de adoecimento (30) **(Figura 5)**.

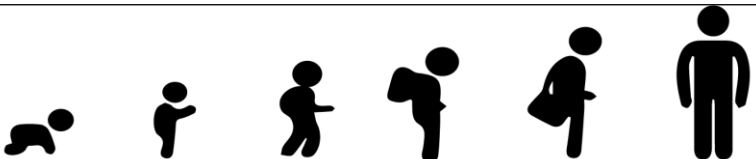
**Figura 5** - Fatores que influenciam na resposta imune à tuberculose.



Abreviatura: TB: tuberculose, CMV: citomegalovírus, IL: interleucina, IFN: interferon, TNF: fator de necrose tumoral, EBV: Epstein -Barr vírus, Hep: hepatite. IGG: imunoglobulina G, Th: linfócito T helper. Treg: T regulador. Fonte: Adaptado do artigo *Examining the complex relationship between tuberculosis and other infectious diseases in children* (30).

No entanto, é importante observar que o risco de TB segue um padrão bimodal (**Figura 6**). Enquanto as crianças com idades entre 5 e 10 anos correm o menor risco de se infectarem e evoluírem para TB ativa, os adolescentes apresentam riscos maiores, incluindo a reativação de Mtb, manifestando-se como doença ativa após anos em estado de infecção latente (15). Os motivos pelos quais os adolescentes apresentem maior risco de adquirir a infecção pelo Mtb, não são completamente compreendidas. Mudanças hormonais próprias da puberdade, as mudanças nos padrões de contato social e no comportamento, consumo de tabaco, uso de drogas ilícitas, além das mudanças imunológicas, são fatores que podem influenciar neste risco (10).

**Figura 6** - Risco de tuberculose doença de acordo com a idade após infecção primária (pré-tratamento).



Idade na infecção primária	<1 ano	1-2 anos	2-5 anos	5-10 anos	10-15 anos	Adulto
Risco de doença pulmonar (%)	30-40	10-20	5	2	10-20	5-10
Risco de doença disseminada (%)	10-20	2-5	0.5	<0.5	<0.5	<0.5

Fonte : Artigo: *Tuberculosis in Children*. (15).

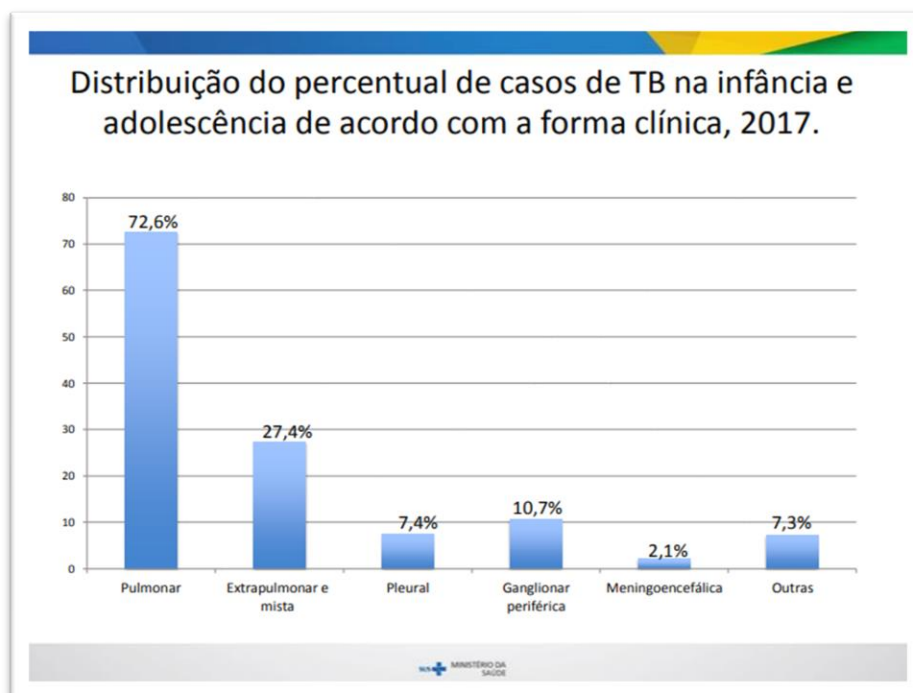
Diante da complexidade e dos múltiplos fatores que influenciam no risco de TB infecção/doença, especialmente na infância e adolescência, faz-se necessário ampliar as investigações para melhor compreensão dos determinantes de diversos espectros da TB na população pediátrica.

#### 2.4 O espectro clínico da tuberculose em crianças e adolescentes

A TB tem amplo espectro de apresentação clínica, variando desde infecção assintomática às formas graves da doença. Crianças pequenas são propensas a progredir rapidamente para doença ativa após a exposição, sendo este risco maior nos primeiros 2 anos após a contato com caso de TB ativa. A tuberculose primária é caracterizada pela formação do complexo primário, que geralmente se apresenta com um foco pulmonar e um foco ganglionar satélite (31). A doença tuberculosa resulta da replicação bacteriana e inclui danos nos tecidos e inflamação, podendo acometer qualquer órgão e levar a uma diversidade de manifestações clínicas (31).

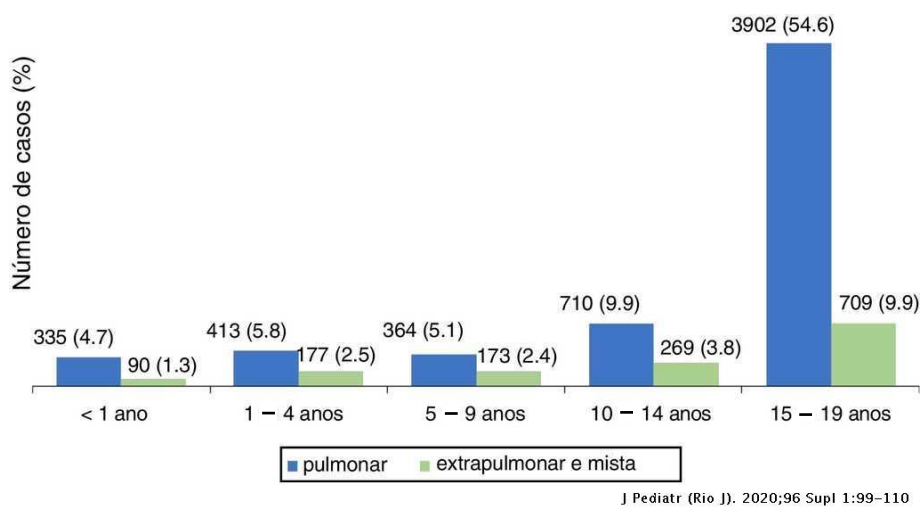
A forma mais comum de TB ativa em crianças e adolescentes é intratorácica, representando 60 a 80% da TB pediátrica (**Figuras 7 e 8**).

**Figura 7** - Distribuição das formas clínicas da tuberculose na infância e adolescência.



Fonte: Sistema de informação de Agravos de Notificação/ Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde.

**Figura 8** - Distribuição dos casos novos de tuberculose na faixa etária pediátrica (Brasil, 2018).



Fonte: Sistema de informação de Agravos de Notificação/ Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde.

A TB intratorácica pode acometer os pulmões, linfonodos intratorácicos, e as pleuras. Os sinais e sintomas mais frequentes são febre, tosse crônica com piora progressiva,

suores, fadiga, perda de peso, hemoptise e dificuldade progressiva para respirar (32). Este quadro clínico clássico é mais frequente em crianças maiores, adolescentes e adultos. Crianças menores que 5 anos podem apresentar sintomas inespecíficos, sendo frequentemente confundida com pneumonia, principalmente nos casos paucibacilares, em que o exame bacteriológico é negativo (15, 32).

O relatório de revisões sistemáticas que investigaram TB em crianças com pneumonia grave, com e sem HIV ou desnutrição, encontraram Mtb como um patógeno confirmado por cultura em 7,5–12% das crianças menores de 5 anos de idade, com pneumonia, em áreas endêmicas de TB (33, 34). Estes dados chamam atenção para a necessidade de investigação de TB em crianças com pneumonia grave, ou de evolução lenta, ou que não responde adequadamente aos antibióticos específicos para patógenos mais comuns causadores de pneumonia na comunidade.

As formas extrapulmonares da TB são mais comuns na infância, que em outras fases da vida. Elas podem corresponder a aproximadamente 20–40% dos casos de TB, podendo ocorrer sobreposição concomitante com doença pulmonar (15). Os locais extratorácicos mais comumente acometidos pela TB são os linfonodos periféricos (10,7%) e o sistema nervoso central (2,1%). A linfadenite geralmente se manifesta nas regiões cervicais, com linfonodos aumentados e indolores, de evolução lenta, frequentemente com mais de 3 semanas e geralmente sem sinais de flogose. Podem evoluir para fistulização (15).

## **2.5 Diagnóstico da tuberculose em crianças e adolescentes**

O diagnóstico da TB pulmonar na infância é um desafio devido aos sintomas da doença e os achados radiológicos serem inespecíficos, facilmente confundíveis com uma pneumonia, bem como devido à natureza paucibacilar da TB na infância, acarretando baciloscopias e culturas negativas (15,19). As crianças, apesar de paucibacilares, são considerados casos sentinelas, uma vez que existiu contato com um caso fonte bacilífero e o contato domiciliar, que é a principal fonte de infecção em crianças (1).

O diagnóstico e início do tratamento em crianças é frequentemente baseado em uma combinação de critérios clínicos, epidemiológicos e radiológicos, associados a testes imunológicos não específicos de infecção pelo Mtb (19,35). Diante desta complexidade, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde do Brasil adotou, em 2002, um sistema de pontuação para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes, quando o resultado do exame bacteriológico ou do teste molecular forem negativos (1,19). O sistema brasileiro foi validado em crianças infectadas ou não por HIV e teve bom desempenho em estudos de vida real (35). Este sistema sofreu modificações ao longo dos anos, no que diz respeito à interpretação do teste tuberculínico (**Tabela 2**).



**Tabela 2** - Sistema de pontuação para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes.

<b>Quadro clínico</b>	<b>Quadro radiológico</b>	<b>Contato de adulto com TB</b>	<b>Teste Tuberculínico/IGRA</b>	<b>Estado nutricional</b>
Febre ou sintomas como tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese > 2 semanas (+15 pontos)	Adenomegalia hilar ou padrão miliar, condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado > 2 semanas, condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) > 2 semanas evoluindo com piora ou sem melhora com o uso de antibióticos para germes comuns (+15 pontos)	Próximo, nos últimos dois anos (+10 pontos)	TST entre 5-9 mm (+5 pontos)	Desnutrição (+5 pontos)
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas (0 ponto)	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas (+5 pontos)	Ocasional ou negativo (0 ponto)	TST ≥ 10 mm ou (+10 pontos)	Peso ≥ percentil 10 (0 ponto)
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos (-10 pontos)	Radiografia normal (- 5 pontos)		TST < 5 mm (0 ponto)	

Abreviaturas: TST: Teste tuberculínico, IGRA: Teste liberação do interferon-gama. Interpretação: ≥ 40 pontos (diagnóstico muito provável) → recomenda-se iniciar o tratamento para tuberculose; 30-35 pontos (diagnóstico possível) → orienta-se iniciar tratamento, a critério médico; < 25 pontos (diagnóstico pouco provável) → prosseguir com a investigação da criança/adolescente.

Fonte: Adaptado do Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Silva DR et al. 2021.

O exame radiográfico do tórax é ferramenta fundamental no diagnóstico precoce da TB pulmonar na infância e adolescência. Apesar de inespecífico, infiltrados alveolares, idênticos a uma pneumonia adquirida na comunidade, porém de evolução lenta, alargamento de mediastino, devido a aumento de linfonodos, ou ainda um infiltrado pulmonar reticulonodular difuso(miliar), contribuem na formulação diagnóstica, ainda que uma radiografia do tórax sem alterações, não exclui o diagnóstico(8). Em adolescentes, os aspectos radiográficos se assemelham aos encontrados em adultos, como infiltrados e condensações nos terços superiores dos pulmões e escavações(36).

### 2.6.1 Teste tuberculínico

O teste tuberculínico (TST) é realizado pelo método de *Mantoux*, que consiste na administração de 0,1 ml do derivado proteico purificado (PPD) na região antebraço. Os resultados do teste são lidos dentro de 48 a 72 h após a administração de PPD. Ele deve ser interpretado como sugestivo de infecção por *Mtb*, independentemente do tempo de vacinação pela BCG. Considerar TST positivo quando  $\geq$  a 5mm e negativo quando  $<$  a 5 mm (1). O TST é o teste mais antigo e amplamente utilizado sendo disponibilizado pelo SUS, nas unidades de saúde dos municípios brasileiros. Seu resultado reflete uma reação de hipersensibilidade do tipo tardia ao antígeno micobacteriano.

O TST tem alguns inconvenientes, entre eles, a necessidade de duas visitas do paciente à unidade de saúde em um curto espaço de tempo, o que poderá implicar em perdas. Além disto, a administração e interpretação necessita de um profissional bem treinado, para evitar erro de leitura. Outra questão relevante e, a principal desvantagem do TST, é a falta simultânea de sensibilidade e especificidade. Em crianças, os resultados falso-negativos estão associados à doença disseminada, desnutrição, comprometimento imunológico incluindo infecção pelo HIV. Os resultados falso positivos ocorrem principalmente como resultado da reatividade cruzada com antígenos do BCG (embora o efeito no teste tuberculínico da BCG recebido na infância seja mínimo) e, em menor grau, com outras micobactérias não tuberculosas (37,38). Outro problema enfrentado recentemente no Brasil, foi uma indisponibilidade do reagente do teste em vários centros de saúde.

### 2.6.2 Teste de liberação do Interferon-gama (IGRA)

As desvantagens do uso de TST levaram ao aumento da utilização do IGRA para diagnóstico de TB e ITB em adultos e crianças em vários países. A OMS recomenda três ensaios de liberação de interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) (IGRAs): QuantiFERON- TB Gold Plus (QFT-Plus; Qiagen Diagnostics, Hilden, Alemanha), T-SPOT. TB (Oxford Immunotec, Abingdon, Reino Unido) e TB-IGRA (Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co, Ltd., Pequim, China) (39). São aprovados pelo FDA (*Food and Drug Administration*) dois IGRAs comerciais para o diagnóstico de infecção por Mtb (40): o Teste QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Austrália, aprovado em 2007); Teste T-Spot (Oxford Immunotec Limited, Abingdon, Reino Unido, aprovado em 2008). Eles medem a liberação in vitro de interferon gama de linfócitos sensibilizados em resposta a antígenos selecionados, que são mais específicos para Mtb do que os antígenos utilizados no TST (40). O QFT-Plus foi desenvolvido para melhorar a sensibilidade do teste Mtb e a precisão do diagnóstico em comparação com a geração anterior, o ensaio QuantiFERON-TB Gold in Tube (QFT-GIT) (41). Assim como as respostas das células T CD4+ ao Mtb, o QFT-Plus detecta respostas CD8+; isso pode aumentar a sensibilidade do ensaio, especialmente em crianças pequenas (41).

Os IGRAs são ensaios in vitro, que requerem apenas uma visita do paciente, têm resultados objetivos, com elevada especificidade diagnóstica, não sujeito ao viés do leitor e é feito em amostra biológica o que reduz o risco de efeitos adversos. A maior especificidade dos IGRAs se deve ao fato deste não sofrer interferência pela vacinação prévia com o bacilo Calmette-Guérin (BCG), pois os antígenos estimuladores usados nesses ensaios estão ausentes nas vacinas BCG (42,43). Contudo, para a realização dos IGRAs é necessário coleta de sangue, estrutura laboratorial, com equipamentos e reagentes, o que pode não estar disponível em localidades longe dos grandes centros urbanos, além do custo mais elevado quando comparado ao TST.

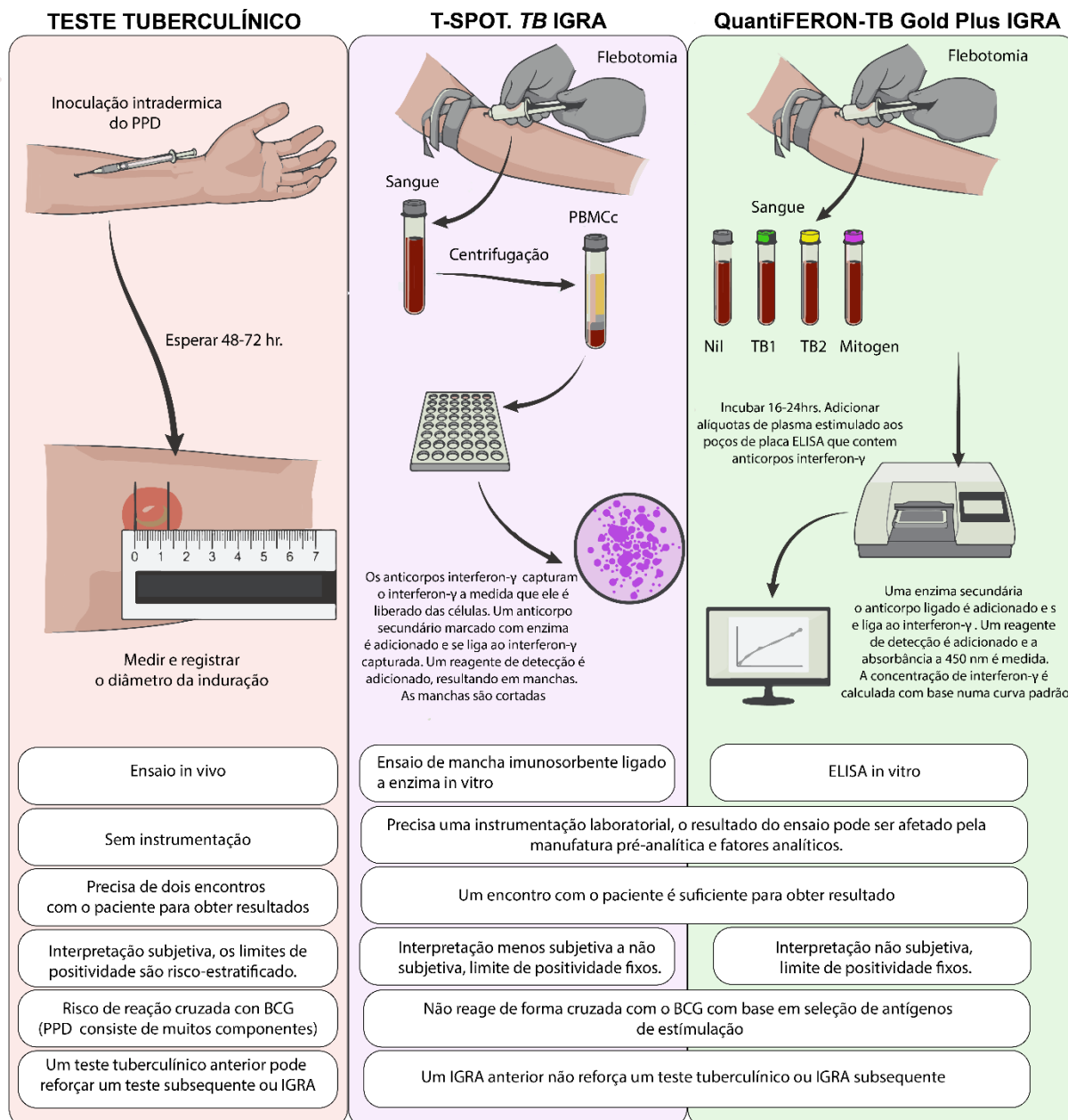
A interpretação precisa desses testes pode ser comprometida, na primeira infância, com um percentual significativo de resultados indeterminados, por imaturidade imunológica ou disfunção imunológica em crianças portadoras de desnutrição, ou em

uso de drogas imunossupressoras (44). Os resultados indeterminados podem também ocorrer em caso de: divergências em relação ao procedimento descrito na bula do kit, como lavagem insuficiente da placa ou má homogeneização dos tubos de coleta; tempo de transporte superior ao estipulado para cada tubo de coleta e armazenamento do sangue coletado fora do intervalo de temperatura recomendado(45).

A OMS não recomenda o uso de IGRA em ambientes endêmicos ou para o diagnóstico de TB ativa (46). Recentemente, a Academia Americana de Pediatria emitiu uma orientação sobre diagnóstico de ITB, na qual o IGRA é preferido para crianças >2 anos que são vacinadas com BCG ou, com pouca probabilidade de retornar para a leitura do TST (47). No Brasil, o IGRA foi incorporado ao SUS em novembro de 2020, para rastreio da ITB. Em fevereiro de 2022, foi publicada a Nota Informativa nº2/2022- CGDR/DCCI/SVS/MS com as indicações para a coleta do IGRA no SUS. E em janeiro de 2023 foi publicada a Nota Informativa nº1/2023-CGDR/DCCI/SVS/ MS em que amplia a indicação para a coleta de IGRA , estando atualmente indicada pelo MS, para ser realizado em crianças com idade maior/igual a 2 anos e menores que 10 anos expostas a um caso de TB ativa; pessoas vivendo com HIV (PVHIV) com contagem de linfócitos T-CD4+ > 350 células/mm<sup>3</sup>; pessoas candidatas a transplante de células-tronco hematopoiéticas, órgãos sólidos ou que farão uso ou estão em uso de imunobiológicos e/ou imunossupressores (45).

Em locais de baixa prevalência de tuberculose, a especificidade dos IGRAs é superior a 95%; a especificidade do TST é superior a 95% em populações sem vacinação BCG, mas é menor em populações nas quais as vacinas BCG são administradas. O T-SPOT.TB e o QuantiFERON-TB Gold Plus têm sensibilidades que varia de 54,5% a 87,3% (48), enquanto a dos testes cutâneos de tuberculina é de aproximadamente 80% (41,49). A imunossupressão do hospedeiro, incluindo a decorrente da própria TB, pode estar associada a TST e IGRA falsos negativos (50,51) (**Figura 9**).

**Figura 9 - Diferenças entre TST e IGRA.**



Fonte: Artigo *Latent Tuberculosis Infection* (18).

### 2.6.3 Teste rápido molecular para Tuberculose (TRM-TB)

O TRM-TB (Xpert® MTB/RIF) detecta o DNA do complexo Mtb e de cepas resistentes à rifampicina, pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real (1,52). Está indicado para o diagnóstico de casos novos de TB pulmonar e extrapulmonar; triagem de resistência à rifampicina nos casos de retratamento; triagem de resistência à rifampicina nos casos com suspeita de falência ao tratamento

da TB (1,52). Como também pode detectar bacilos mortos ou inviáveis, o TRM-TB não deve ser utilizado para diagnóstico nos casos de retratamento (reingresso após abandono e recidivas). Pode ser realizado em amostras de escarro; escarro induzido; lavado broncoalveolar; lavado gástrico; líquido; gânglios linfáticos (punção ou macerado); macerados de tecido. O teste apresenta o resultado em duas horas. A sensibilidade do TRM-TB em amostras de escarro de adultos é de cerca de 90% sendo superior à da baciloscopia, no entanto a sensibilidade do TRM-TB para o diagnóstico em crianças (<10 anos de idade) é menor que a apresentada para adultos (66%). O teste também detecta a resistência à rifampicina, com uma sensibilidade de 95% (1,52). Foi desenvolvido o TRM-TB Ultra (cartucho Xpert® MTB/RIF Ultra), que possui maior sensibilidade na detecção da TB, principalmente em amostras paucibacilares, sendo sua sensibilidade comparável à da cultura líquida, considerada hoje o padrão ouro na detecção do bacilo da TB (53). Apesar da maior sensibilidade do TRM-TB Ultra, em amostras paucibacilares, sobretudo em pessoas vivendo com HIV (PVHIV), em crianças menores de 10 anos e em amostras extrapulmonares, um exame positivo confirma TB, porém quando negativo não exclui TB ativa e deve-se manter a investigação com cultura, preferencialmente líquida (53).

#### 2.6.4 Cultura para micobactérias

A cultura para micobactérias é o teste padrão ouro para diagnóstico da TB, porém na infância menos de 15% das baciloscopias e 30-40% das culturas de micobactérias são positivas em escarro ou lavado gástrico. Isto decorre do fato que as crianças uma vez com TB ativa, são paucibacilares, fazem menos lesões cavitárias e pela dificuldade em obter escarro em crianças pequenas (15). A OMS recomenda a coleta de pelo menos duas amostras de escarro consecutivas para o diagnóstico. Apesar das dificuldades, a confirmação bacteriológica deve sempre ser tentada, embora isso não deva retardar o início do tratamento (8). Para tanto, é possível obter espécimes através dos lavados gástrico e bronco-alveolar, *swab* laríngeo, escarro induzido, aspirado nasofaríngeo e o próprio escarro (1,2). A semeadura da amostra pode ser realizada em meios de culturas sólidos e líquidos. Os mais comumente utilizados são os sólidos à base de ovo, Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh. eles têm a vantagem de serem de menor custo e de apresentarem um baixo índice de contaminação. A desvantagem do meio sólido é o tempo de detecção do crescimento bacteriano, que

varia de 14 a 30 dias (1). Outro meio que pode ser utilizado é o BACTEC MGIT, cultura rápida, automatizado, de cultivo em meio líquido, usado para o isolamento e a identificação do Mtb, além dos testes de suscetibilidade aos antimicrobianos. Pode ser realizado em qualquer material biológico, incluindo sangue, escarro, urina, lavado bronco-alveolar, líquido de serosas, tecidos, entre outros. O resultado está disponível entre 5 e 12 dias, quando positivo; e 42 dias, quando negativo (1).

## **2.6 Avaliação dos contatos de casos TB**

A investigação dos contatos deve basear-se em condições epidemiológicas da região, histórico de contato com indivíduo com doença ativa e, a presença de condições clínicas que aumentam a chance de evolução da ITB para TB ativa. Os contatos são indivíduos que compartilham espaço aéreo em casa ou outro ambiente com um paciente com TB pulmonar ou laringea. Pessoas com histórico de contato apresentam risco de progressão para tuberculosa ativa, maior nos primeiros 2 anos após a infecção. Indivíduos com diagnóstico de erros inatos da imunidade ou condições imunossupressoras, incluindo infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e imunossupressão iatrogênica, têm risco significativamente maior de progressão de ITB para TB ativa, sendo desta forma, recomendado a investigação de rotina (18, 54). O tempo e a frequência da exposição deste contato variam nos diversos estudos, mínimo 4 a 15 horas na semana ou maior de 180 horas no total, durante o período infeccioso do caso de TB pulmonar ativa, nos últimos 3 a 6 meses após o início dos sintomas do caso fonte (55). No nosso estudo, consideramos contato de TB, toda pessoa exposta ao caso fonte, no momento da descoberta do caso de tuberculose, com exposição por um período mínimo 4h/semana nos últimos 6 meses após início dos sintomas do caso fonte de TB pulmonar.

Todas as crianças menores de 5 anos, sintomáticas ou assintomáticas, pessoas vivendo com HIV que são contatos domiciliares de adultos com TB ativa devem ser submetidas à investigação de TB, devido ao alto risco de desenvolver TB ativa (2). A OMS também apontou crianças HIV negativas com idade  $\geq 5$  anos, adolescentes e adultos que tiveram contato com pacientes com TB e TB multirresistente como grupos adicionais de alto risco (2).

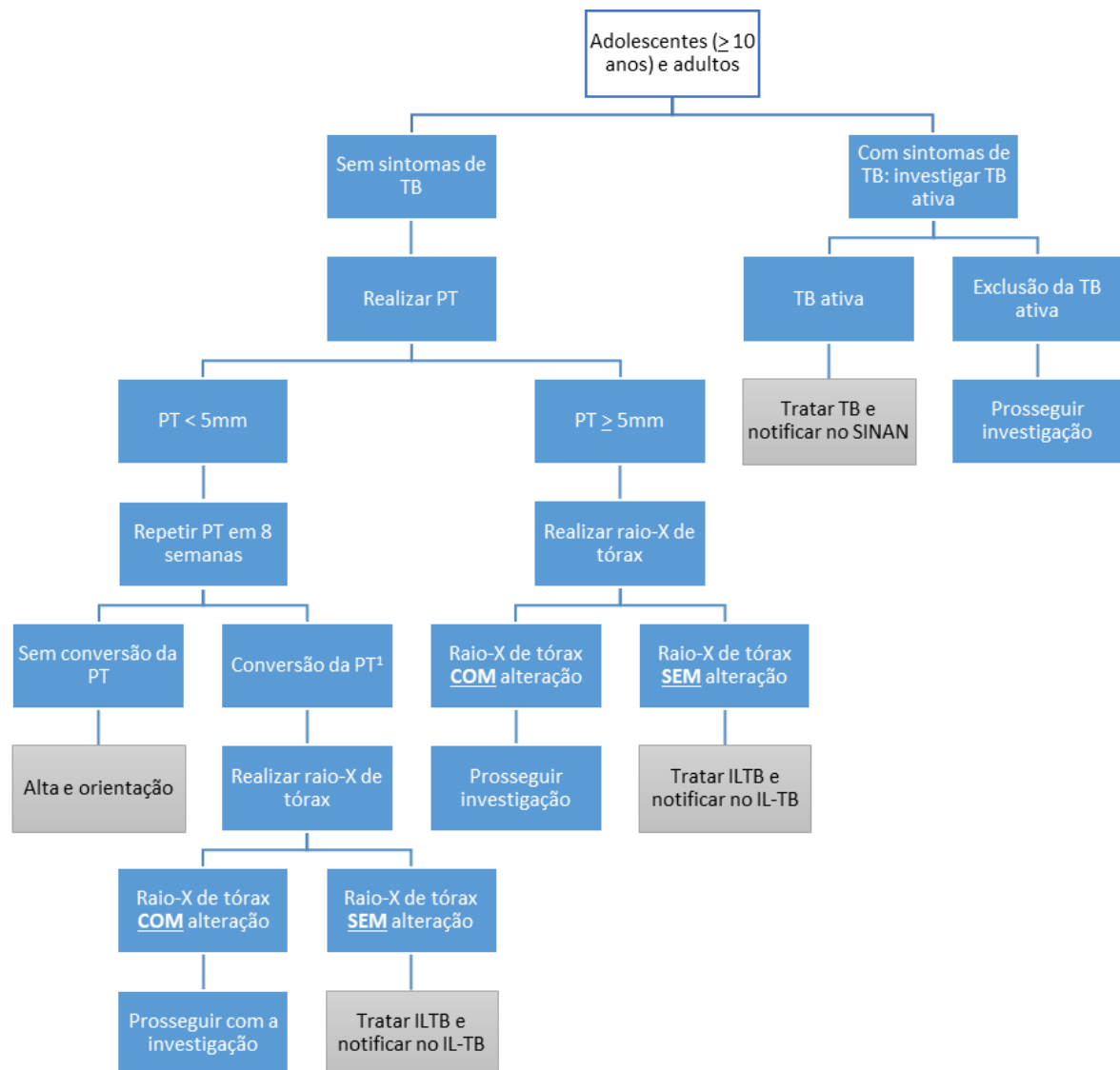
Essa investigação geralmente é feita por meio de histórico de sintomas, exame físico, TST, IGRA e radiografia de tórax (1,2). Os IGRAs e o TST fornecem avaliação indireta da infecção, por meio da detecção de respostas imunes mediadas por células à estimulação por antígenos do Mtb. Esses testes não podem discriminar a ITB da TB ativa e não podem ser usados para monitorar a eficácia do tratamento, porque as respostas imunológicas detectadas pelos testes são de longa duração, mesmo após o tratamento eficaz. Entre as crianças sintomáticas, um teste negativo (TST ou IGRA) nunca descarta a TB ativa (56). As diretrizes atuais dos EUA dão preferência ao uso de IGRAs em adultos e crianças mais velhas, mas o TST é considerado aceitável (18, 57).

Contatos sintomáticos devem passar por avaliação individualizada com o objetivo de distinguir ITB e TB ativa, de outras causas para estes sintomas respiratórios. Esta investigação inclui a avaliação clínica, radiológica, obtenção de amostras de escarro para cultura para micobactérias e realização de esfregaço de microscopia, exames laboratoriais, incluindo investigação de HIV (1).

Os algoritmos de investigação dos contatos no Brasil, seguem as recomendações para controle da tuberculose do Ministério da Saúde e é voltada para a avaliação daqueles que foram expostos a pessoas com tuberculose pulmonar ou laríngea (**Figuras 10 e 11**). Na última recomendação, é priorizado os contatos menores de cinco anos, pessoas vivendo com HIV e pessoas com outras condições de risco (52). O fluxograma de investigação tem particularidades de acordo com a faixa etária, mas todos utilizam o critério de presença ou não de sintomas, o TST e a radiografia do tórax, conforme figuras abaixo (1).



**Figura 10** - Investigação de contatos com idade maior ou igual a 10 anos.

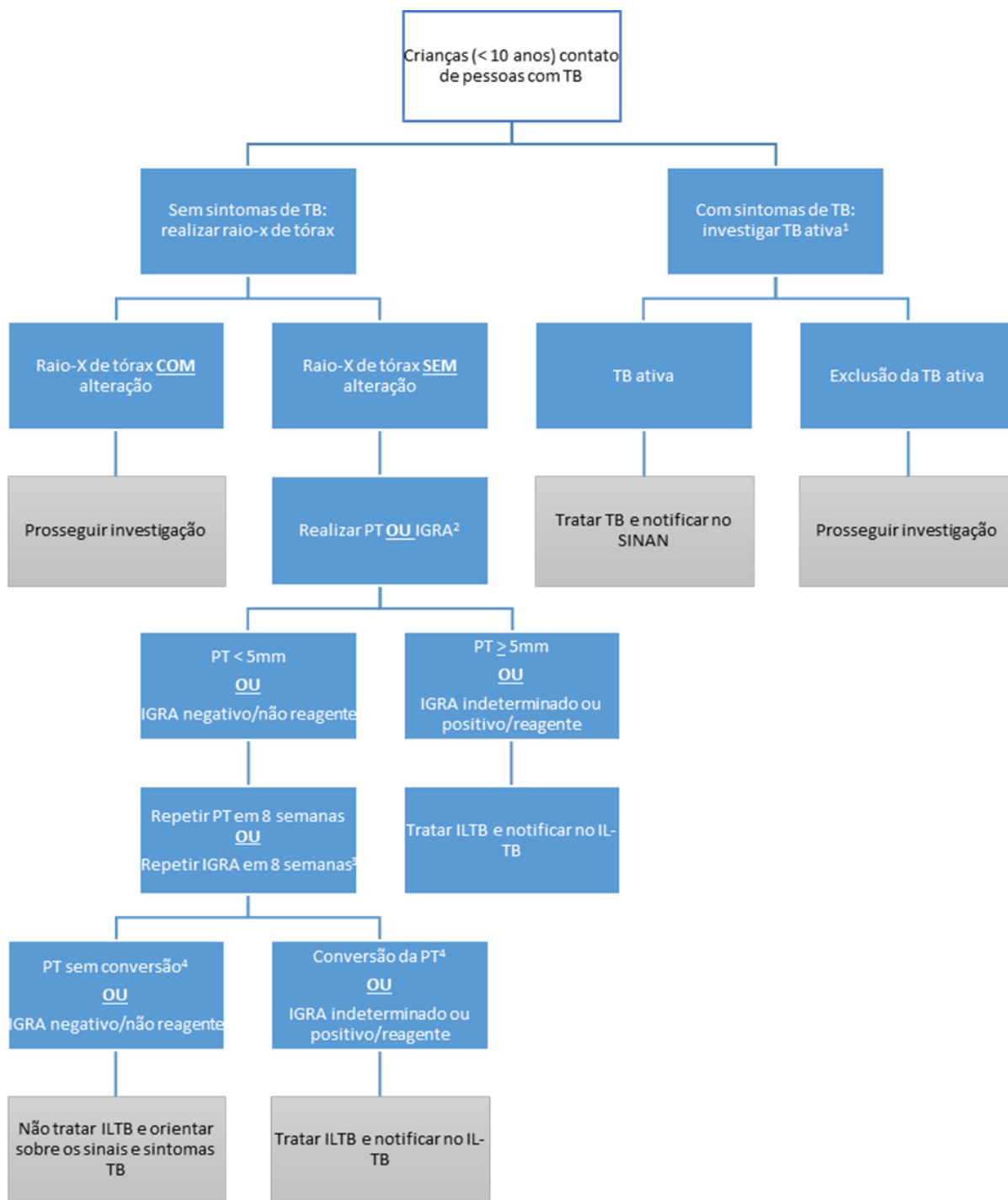


Fonte: NOTA INFORMATIVA Nº 2/2022-CGDR/.DCCI/SVS/MS

Legenda: ILTB: ITB – Infecção pelo Mycobacterium tuberculosis; IL-TB - Sistema de Informação para notificação das pessoas em tratamento de ITB;

PT: TST – Teste Tuberculínico; SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação; TB – tuberculose.

**Figura 11 - Investigação de contatos com idade menor que 10 anos.**



Fonte: NOTA INFORMATIVA Nº 2/2022-CGDR/.DCCI/SVS/MS

1. Utilizar o score clínico pediátrico para a investigação diagnóstica da tuberculose em crianças
  2. Realizar IGRA somente em crianças  $\geq 2$  e  $< 10$  anos de idade (em crianças menores de 2 anos e maiores de 10 anos, realizar TST).
  3. Manter o mesmo teste na 2ª testagem (se iniciou com TST, continua com TST / se iniciou com IGRA, continua com IGRA).
  4. Considerar conversão quando houver incremento de pelo menos 10 mm em relação à PT anterior.
- Legenda: IGRA: teste de liberação de interferon-gama; ILTB: ITB – Infecção pelo Mycobaterium tuberculosis; IL-TB - Sistema de Informação para notificação das pessoas em tratamento de ITB; PT: TST – Teste Tuberculínico; SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação; TB – tuberculose.

Além do diagnóstico precoce através do rastreio dos contatos de casos de TB ativa, é importante acompanhar e garantir que todos aqueles com diagnóstico de ITB recebam o tratamento e o façam no período definido pelos protocolos internacionais.

## **2.7 Cascata de cuidados em crianças e adolescentes**

A cascata de cuidados aplicada aos indivíduos em contato com casos confirmados de TB ativa envolve múltiplas etapas no processo de cuidado, desde a identificação das populações de risco para realização dos exames, até a conclusão do tratamento preventivo da tuberculose (TPT) (58). Além disso, a análise desta cascata ajuda a quantificar as lacunas na prestação de cuidados, apontando áreas onde a qualidade do atendimento pode ser melhorada. Estudos recentes realizados em países de alta e baixa renda, evidenciam perdas importantes em todas as etapas da cascata de cuidados do ITB, em todas as faixas etárias. Evidências apontam que até 70% dos pacientes que poderiam se beneficiar com o tratamento da infecção por TB nunca iniciam a medicação (59). Em estudo realizado em 26 serviços de atenção primária à saúde (APS) em um município do estado de São Paulo, encontrou que dos 267 contatos triados, 56 tinham idade até 10 anos e 211 com idade superior a 10 anos. Dos contatos acima de 10 anos e adultos, apenas 64 (24%) iniciaram o tratamento com ITB e destes apenas 36 (13,5% do total triado) o concluíram (59). Entre as crianças menores que 10 anos, deste estudo, 19 (41,3%) tiveram resultado positivo do TST, atendendo aos critérios para tratamento de ITB, mas apenas 11 (57,9%) o iniciaram e 8 (42,1%) o concluíram (59). Outro estudo realizado em 12 unidades de saúde em três cidades brasileiras com alta incidência de taxas de TB constataram que a maior parte das perdas na cascata ocorreu nas duas primeiras etapas (identificação dos contatos, 43% e realização da prova tuberculínica, 91% dos contatos identificados) (60). Em estudo realizado em um hospital pediátrico do Rio de Janeiro, Brasil, houve associação entre baixo índice de desenvolvimento humano e perda de seguimento durante o TPT em crianças e adolescentes (61).

A percepção de momentos específicos em que ocorre a perda de seguimento, bem como a identificação dos motivos dessas perdas e, o fechamento de lacunas na cascata de cuidados são componentes críticos das estratégias que visam interromper a transmissão da TB.

## 2.8 Tratamento ITB e TB ativa em crianças e adolescentes

O tratamento preventivo em casos de ITB diagnosticados, em contatos, é um componente prioritário para eliminação da TB em todo o mundo, reduzindo o risco em 60-90% de progressão de infecção para doença ativa (62). Importante salientar, que é necessário afastar o diagnóstico de TB ativa, antes de iniciar o tratamento da ITB nos contatos.

A isoniazida é uma droga amplamente utilizada no tratamento da ITB. Estudos demonstram que ela reduz em 60% a 90% o risco de adoecimento, e o seu sucesso depende principalmente da adesão ao tratamento. O número de doses, e não o tempo de tratamento, é o mais importante para a efetividade terapêutica. Recomendam-se 270 doses a serem tomadas de 9 a 12 meses ou 180 doses, entre 6 e 9 meses. Estudos em crianças mostraram as vantagens de adesão, eficácia e segurança de 4 meses de rifampicina comparados com 9 meses de isoniazida (63,64). O Brasil, recomenda a rifampicina nos menores de 10 anos e maiores de 50 anos, hepatopatas e intolerantes à isoniazida, com 120 doses tomadas entre 4 e 6 meses (1). Recentemente, foi incluído o esquema com a rifapentina associada à isoniazida, cujos estudos mostraram não inferioridade a nove meses de isoniazida isolada e tem tido resultados promissores, pois possibilita maior adesão (tendo em vista a menor quantidade de doses), toxicidade menor ou similar e facilidade posológica (65) **(Tabela 3)**. Em decorrência destas características, este passou a ser o esquema preferencial para tratar as pessoas com ITB, com ampliação considerável da sua utilização no Brasil em 2022 (4).

**Tabela 3 - Tratamento da infecção pela tuberculose.**

<b>Esquema de tratamento</b>	<b>Posologia</b>	<b>Nº de doses</b>	<b>Tempo de tratamento</b>	<b>Indicação</b>
Isoniazida (H)	• 5 a 10 mg/kg de peso até a dose máxima de 300 mg/dia	270 doses	9 meses (1)	• Esquema preferencial (exceto efeitos adversos graves com H, contatos de resistentes à H ou hepatopatas)
		180 doses	6 meses (1)	
Rifampicina (R)	Em adultos ( $\geq 10$ anos): • 10 mg/kg de peso, até a dose máxima de 600 mg/dia Em crianças (<10 anos): • 15 (10-20) mg/kg/dia de peso até a dose máxima de 600 mg por dia	120 doses	4 meses (2)	Indivíduos com mais de 50 anos, hepatopatas, contatos de pessoas com TB monorresistente à H e intolerância à H. A R está contraindicada nas PVHIV em uso de inibidores de protease e integrase
Rifapentina + isoniazida (3) (3HP)	Em adultos (>14 anos): • Isoniazida: 900 mg/ semana • Rifapentina: 900 mg/ semana. Em crianças ( $\leq 14$ anos): Isoniazida: • 10 a 15 kg, 300 mg/ semana; • 16 a 23 kg, 500 mg/ semana; • 24 a 30 kg, 600 mg/ semana; • $\geq 31$ kg, 700 mg/semana Rifapentina: • 10 a 15 kg, 300 mg/ semana; • 16 a 23 kg, 450 mg/ semana; • 24 a 30 kg, 600 mg/ semana; • $\geq 31$ kg, 750 mg/semana	12 doses semanais	3 meses	Todas as indicações da ITB, incluindo PVHIV, sempre sob tratamento diretamente observado (TDO) em todas as doses. Não utilizar em pessoas com monorresistente à H e intolerância à H

Fonte: Adaptado de Recomendações para controle da tuberculose: Guia rápido para profissionais de saúde. (52); World Health Organization, 2020 (66). (1) Recomenda-se a utilização de 270 doses, tomadas de 9 a 12 meses, ou 180 doses, de 6 a 9 meses. O esquema de 270 doses protege mais do que o de 180 doses, por isso deve ser considerado, salvo em problemas com a adesão ao tratamento. O mais importante é o número de doses tomadas e não somente o tempo de tratamento. (2) Recomenda-se a utilização de 120 doses, tomadas de 4 a 6 meses. (3) Utilizar quando disponível.

O tratamento da TB ativa é individualizado e depende da faixa etária, da situação clínica de cada paciente, quanto ao padrão de resistência do bacilo e à localização da TB. Pode variar entre 6 meses a 1 ano até 18 a 24 meses em caso de tratamento da

TB droga resistente (TBDR) (1) (**Tabelas 4, 5 e 6**). Ele compreende duas fases: a intensiva (ou de ataque), e a de manutenção. A fase intensiva objetiva reduzir rapidamente a população do Mtb, diminuindo assim, a contagiosidade. Para se atingir tal objetivo, são associados medicamentos com alto poder bactericida. A fase de manutenção tem o objetivo de eliminar os bacilos latentes ou persistentes e assim reduzir a possibilidade de recidiva da doença. Nessa fase, são associados dois medicamentos com maior poder bactericida e esterilizante, com eficácia em todas as populações bacilares (1).

**Tabela 4** - Esquema básico para o tratamento de tuberculose em adultos e adolescentes (>10 anos de idade).

<b>Esquema de tratamento</b>	<b>Faixa de peso</b>	<b>Unidade/dose</b>	<b>Duração</b>
RHZE 150/75/400/275mg (comprimido em dose fixa combinada)	20kg a 35kg 36kg a 50kg 51kg a 70kg Acima de 70kg	2 comprimidos 3 comprimidos 4 comprimidos 5 comprimidos	2 meses (fase intensiva)
RH 300/150mg ou 150/75mg (comprimido em dose fixa combinada)	20 a 35kg	1 comprimido de 300/150mg ou 2 comprimidos de 150/75mg	4 meses (fase de manutenção)
	36- 50kg	1 comprimido de 300/150mg + 1 comprimido de 150/75mg ou 3 comprimidos de 150/75mg	
	51 – 70 g	2 comprimidos de 300/150mg ou 4 comprimidos de 150/75mg	
	Acima de 70 kg	2 comprimidos de 300/150mg + 1 comprimido de 150/75mg ou 5 comprimidos de 150/75mg	

Indicações: casos novos de tuberculose ou retratamento (pessoas com recidiva e reingresso após abandono, que apresentem doença ativa) em adultos e adolescentes ( $\geq 10$  anos de idade); e todas as apresentações clínicas (pulmonares e extrapulmonares), exceto a forma meningoencefálica e ostearticular.

Legenda: R = rifampicina; H = isoniazida; Z = pirazinamida; E = etambutol. Fonte: Recomendações para controle da tuberculose: Guia rápido para profissionais de saúde / Ministério da Saúde, 2021.

**Tabela 5** - Esquema básico para o tratamento de tuberculose pulmonar em crianças (<10 anos de idade) e com peso inferior a 25 kg

Esquema de tratamento	Faixa de peso	Unidade/dose	Duração
RHZ 75/50/150 mg	4 a 7 kg 8 a 11 kg 12 a 15 kg 16 a 24 kg	1 comprimido 2 comprimidos 3 comprimidos 4 comprimidos	2 meses (fase intensiva)
RH 75/50 mg	4 a 7 kg 8 a 11 kg 12 a 15 kg 16 a 24 kg	1 comprimido 2 comprimidos 3 comprimidos 4 comprimidos	4 meses (fase de manutenção)

Fonte: Adaptado de Recomendações para controle da tuberculose: Guia rápido para profissionais de saúde / Ministério da Saúde, 2021(52); World Health Organization, 2020; (66). Legenda: R = rifampicina; H = isoniazida; Z = pirazinamida.

**Tabela 6** - Esquema básico para o tratamento de TB pulmonar em crianças (<10 anos de idade) e com peso igual ou superior a 25kg.

Esquema de tratamento	Faixa mg/dia	De mg/dia	Peso mg/dia			Duração
			mg/dia	mg/dia	mg/dia	
	≥25 a 30 kg	≥31 a 35 kg	≥36 a 40 kg	≥ 40 a 45 kg	≥ 45 kg	
Rifampicina	450	500	600	600	600	2 meses (fase intensiva)
Isoniazida	300	300	300	300	300	
Pirazinamida	900 a 1000	900 a 1000	1500	1500	2000	
Rifampicina	450	500	600	600	600	4 meses
Isoniazida	300	300	300	300	300	(fase de manutenção)

Fonte: Adaptado de Recomendações para controle da tuberculose: Guia rápido para profissionais de saúde (52), 2021; World Health Organization, 2020; (66). Na faixa de peso de 25 a 35 kg, usar os comprimidos dispersíveis de pirazinamida 150 mg.

Observação: Para crianças com menos de 4kg, utilizar os medicamentos individualizados nas seguintes doses: R 15(10-20) mg/kg/dia, H 10 (7-15) mg/kg/dia e Z 35(30- 40) mg/kg/dia e 4 meses, R 15(10-20) mg/kg/dia, H 10(7-15) mg/kg/dia.

## 2.10 Perspectivas para o fim da Tuberculose em crianças e adolescentes

Em 2018 a OMS publicou o último Roteiro para o fim da TB em crianças e adolescentes, importante documento que visa consolidar e avançar na defesa, comprometimento, mobilização de recursos e esforços conjuntos de todas as partes interessadas, para fornecer cuidados de saúde e abordar a TB entre as crianças e adolescentes. Este roteiro também lança um olhar diferenciado para a população crítica dos adolescentes, abrangendo as idades de 10 a 19 anos, os quais estão em risco aumentado de TB devido as suas características psicossociais, por frequentemente apresentar-se com TB infecciosa e, pelos múltiplos contatos em seu convívio social. As ações prioritárias do roteiro são: fortalecer a defesa da causa em todos os níveis; promover a liderança e responsabilização nacional; promover parcerias funcionais multissetoriais; aumentar o financiamento para programas de TB em crianças e adolescentes; preencher as lacunas entre as políticas e as práticas; implementar e ampliar intervenções de prevenção; ampliação da detecção e tratamento de casos de TB em crianças e adolescentes; implementar estratégias integradas centradas nas famílias e comunidades; melhorar a obtenção, comunicação e a utilização dos dados e incentivar as pesquisas em TB em crianças e adolescentes(67). Desta forma, este relatório revisita o cenário atual e estabelece caminhos para se atingir a meta em acabar com a epidemia da TB até 2030 (67) **(Figura 12).**

No Brasil a Resolução CNS nº 709 substitui a Resolução CNS nº 444, intensificando ações de combate à tuberculose no país. Entre as propostas de ação trazidas pelo novo documento estão, a garantia de investimento público para favorecer a implementação das estratégias do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose pelas três esferas de gestão; estabelecimento de Comitê Interministerial com participação da sociedade civil para efetivação de agendas intersetoriais diante dos determinantes sociais da tuberculose; reestruturação, ampliação e fortalecimento da rede laboratorial para tuberculose; fortalecimento das ações de rastreamento de pessoas com ITB e ampliação do tratamento preventivo à doença; consolidação e fortalecimento da linha de cuidado da tuberculose, incluindo a organização da referência e contrarreferência, bem como fluxos entre os serviços, reestabelecimento das coberturas vacinais de BCG.



Figura 12 - Estratégias para o fim da tuberculose em crianças e adolescentes.



Fonte: Adaptado do Roadmap towards ending TB in children and adolescents 2018.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar os determinantes da ITB entre crianças e adolescentes, contatos de casos de tuberculose ativa, em uma coorte proveniente de regiões com alta carga da doença no Brasil.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Determinar a frequência de ITB entre crianças, adolescentes e adultos utilizando o IGRA em uma coorte de contatos de casos de TB pulmonar ativa;
2. Identificar e comparar a ocorrência de novos casos de ITB em crianças, adolescentes e adultos, utilizando IGRA após 6 meses de seguimento da coorte de contatos de TB ativa
3. Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos contatos, estratificadas por idade;
4. Analisar a cascata de cuidados de contatos de casos de TB ativa em crianças e adolescentes, estratificada por idade.

## 4 MÉTODO

### 4.1 Desenho geral do estudo

Realizamos um estudo longitudinal, observacional em uma coorte brasileira de casos de TB pulmonar e seus contatos próximos inscritos no Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis (RePORT-Brasil) e acompanhados por um período de aproximadamente dois anos.

### 4.2 RePORT-Brasil

O RePORT-Brasil ([www.reportbrasil.org](http://www.reportbrasil.org)) faz parte do consórcio internacional RePORT, que opera como uma plataforma de pesquisa de tuberculose com pacientes com tuberculose ativa e contatos com e sem ITB. Foi criado em agosto de 2013 com financiamento do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) - Secretaria de Ciência e Tecnologia (SCTIE) do Ministério da Saúde do Brasil e do National Institutes of Health (NIH) dos Estados Unidos (68). Além do Brasil, o consórcio RePORT tem outros sites localizados na Índia, África do Sul, China, Filipinas e Indonésia (68). No Brasil, opera em cinco centros localizados em três estados brasileiros com alta carga de TB: Amazonas, Bahia e Rio de Janeiro. O consórcio tem por objetivo principal descrever os resultados clínicos do tratamento da TB no Brasil, e a ocorrência de infecção por *M. tuberculosis* e doença de TB entre contatos próximos desses casos fonte de TB (68). As cinco instituições de saúde participantes são: Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (Rio de Janeiro), Clínica da Família Rinaldo Delamare (Rio de Janeiro), e Secretaria de Saúde de Duque de Caxias (Rio de Janeiro), Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose (Bahia) e Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (Amazonas) (68).

### 4.2 População do estudo e procedimentos

A população do estudo foi composta indivíduos diagnosticados com tuberculose (Coorte A) e seus contatos (Coorte B) inscritos no RePORT-Brasil entre agosto de 2015 e julho de 2019, e acompanhados por 24 meses (69). Inicialmente foram identificados 4.145 contatos próximos de 1.187 casos de TB (média de 3,5 contatos

por caso de TB), mas apenas 2.483 contatos de 641 casos de TB confirmados por cultura foram convidados para se apresentar nas unidades de saúde, para triagem de ITB e TB ativa. Dos 2.483 contatos que compareceram às unidades de saúde do estudo, 1795 contatos de 592 pessoas com TB diagnosticada por cultura, aceitaram participar do estudo e preenchiam os critérios de elegibilidade. Foi considerado diagnóstico de tuberculose nova ou recorrente (com ou sem doença extrapulmonar), aqueles com cultura positiva do escarro para Mtb (meio Lowenstein-Jensen ou BD BACTEC MGIT), recrutados pelo RePORT-Brasil. Para esta tese, analisamos os dados da coorte B. Os dados clínicos e epidemiológicos da coorte A foram utilizados para análises dos seus respectivos contatos.

#### 4.3.1 Critérios de Elegibilidade Coorte B

##### 4.3.1.1 Critérios de inclusão

- 1) Concordar em participar do estudo e assinar o TCLE.
- 2) Adulto ou criança de qualquer idade que tiveram contato próximo com pacientes com TB ativa pulmonar com cultura positiva para Mtb, com baciloscopia de escarro ou Xpert® MTB/RIF positivo com contato de no mínimo 4h/semana, nos últimos 6 meses após início dos sintomas do caso fonte.
- 3) Não apresentar sinais ou sintomas clínicos de TB ativa, e/ou radiografia do tórax consistente com TB ativa;
- 4) Interesse em participar durante o período de 24 meses após o arrolamento no intuito de identificar adoecimento por TB ou resultado do tratamento da ITB, quando indicado;
- 5) Permitir a realização do teste anti-HIV, exceto quando for comprovadamente soropositivo para o HIV. Porém, serão incluídos participantes com qualquer *status* sorológico para o HIV, carga viral do HIV ou contagem de CD4.
- 6) Aceitar realizar o PPD, caso disponível.
- 7) Ter o caso fonte incluído na Coorte A do estudo.

\*Se o caso fonte incluído na Coorte A não cumprisse a elegibilidade transitória e fosse excluído por não ter TB confirmada na amostra de escarro, seus contatos da Coorte B

foram descontinuados do estudo. Entretanto, permaneceram em acompanhamento no centro de pesquisas se estivessem recebendo o TPT.

#### 4.3.1.2 Critérios de exclusão

- 1) Gravidez ou aleitamento.\*
- 2) Não permanecer na região durante o período do estudo / ou ter planos de se mudar para longe.
- 3) Suspeita de TB.

\*Mulheres que forem incluídas, mas engravidarem após a inclusão, permaneceram no protocolo. Entretanto, para poupá-las, as amostras para armazenamento no Biorrepositório não foram coletadas.

#### 4.3.2 Procedimentos do Estudo

Para os participantes da coorte de casos de TB ativa (Coorte A) foram coletados dados socioeconômicos, sociodemográficos, clínicos (idade, sexo, raça autodeclarada, renda, cicatriz de BCG, consumo de álcool, drogas ilícitas e tabaco, tabagismo passivo, infecção pelo HIV, IMC, sintomas, imunoterapia e comorbidades), radiografia de tórax, amostras de sangue, urina e escarro (pesquisa do BAAR e/ou Xpert® MTB /RIF), além de dados referentes ao tratamento e teste de sensibilidade aos medicamentos anti-TB (70). As informações clínicas e epidemiológicas foram coletadas durante as visitas do estudo no início, durante e no final do tratamento e, além do acompanhamento até 24 meses após o recrutamento. No RePORT-Brasil, o resultado do tratamento foi notificado na última visita do estudo (24 meses após o início do tratamento).

Após do arrolamento do caso fonte, os contatos próximos foram convidados a serem entrevistados e examinados nas unidades de saúde do RePORT-Brasil. Os contatos elegíveis que compareceram aos sítios do RePORT-Brasil foram abordados pela equipe do estudo para participar da coorte B e investigados para ITB e TB ativa. Contatos próximos foram definidos como indivíduos que tinham >4 horas de contato/semana com o caso fonte de TB em qualquer momento nos últimos 6 meses. Os contatos que aceitaram participar do estudo, foram incluídos na coorte B e avaliados presencialmente em duas visitas: arrolamento e 6 meses após de ingressar

no estudo e contatados por telefone nos meses 12, 18 e 24, para investigar se desenvolveram TB ativa (**Figura 13**). Na primeira avaliação presencial dos contatos, foram realizados coleta de dados socioeconômicos, sociodemográficos, clínicos (idade, sexo, raça autodeclarada, renda, cicatriz de BCG, consumo de álcool, drogas ilícitas e tabaco, tabagismo passivo, infecção pelo HIV, IMC, sintomas, imunoterapia e comorbidades), exame físico, radiografias de tórax, exames laboratoriais com amostras de sangue (incluindo teste para HIV e IGRA), urina, escarro, quando indicado. Na visita de seis meses foram repetidos os mesmos procedimentos. Além das visitas presenciais, foram realizadas ligações telefônicas aproximadamente a cada seis meses para acompanhamento clínico dos sintomas da TB (58). Os contatos com IGRA positivo na linha de base não repetiram o IGRA no mês seis, considerando que o IGRA é um exame de resposta celular de memória, não havendo necessidade de repetição quando um indivíduo possui um exame positivo (18). Contatos que tiveram diagnóstico de TB ativa migraram para a coorte A.

Todos os procedimentos foram realizados de acordo com a Diretriz Nacional Brasileira de TB (71). A coleta, processamento e interpretação de IGRA foram realizados de acordo com as recomendações do fabricante para QuantiFERON TB-Gold in Tube e Quantiferon-TB Gold Plus, este último tendo selecionados peptídeos Mtb projetados para estimular células T CD4 e CD8, com sensibilidade supostamente melhor para detectar ITB, especialmente em crianças e pacientes imunocomprometidos (72,73). As radiografias do tórax foram analisadas pelo médico assistente e laudadas seguindo o fluxo de cada instituição participante do estudo.

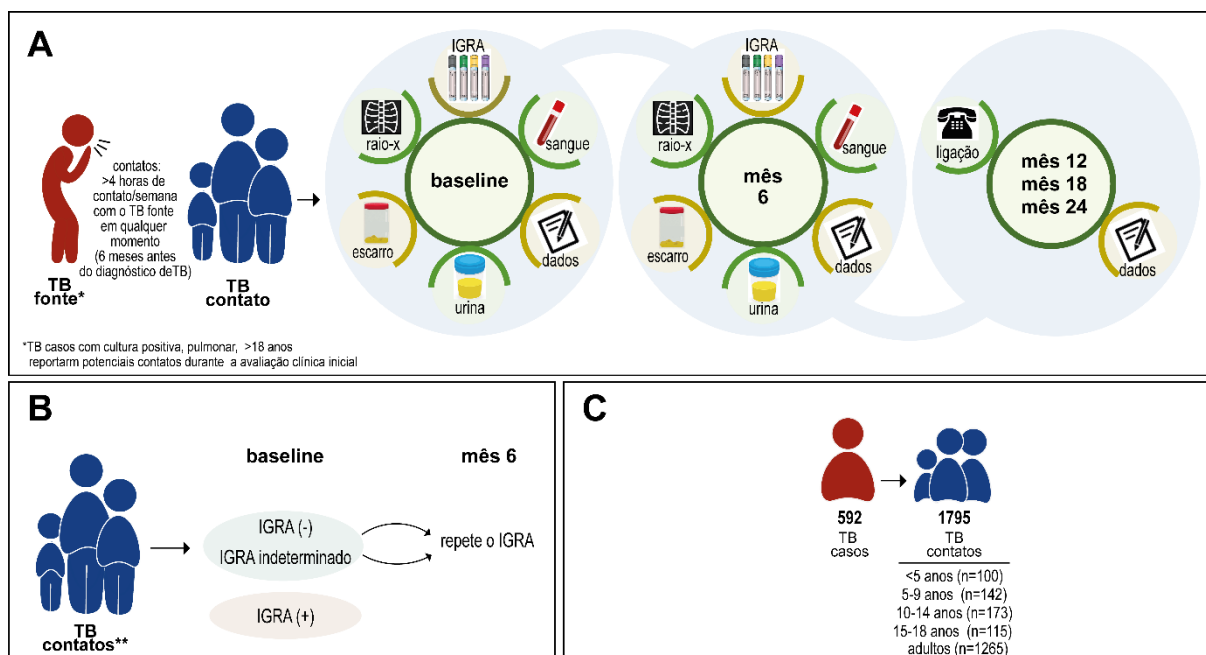
Todos os dados dos casos de TB e seus contatos foram obtidos por meio de questionários padronizados e inseridos no software de armazenamento REDCap®. O banco de dados foi continuamente monitorado para a qualidade e integridade dos dados e atualizados conforme apropriado. Todo o processamento e aliquotagem de amostras ocorreram no laboratório local de cada instituição antes do envio das amostras para o Biorrepositório, onde as amostras foram registradas, gerenciadas, armazenadas e disponíveis para teste por até 10 anos, mediante aprovação do Sistema CEP-CONEP.

Neste estudo, para caracterização da população, os contatos foram classificados de acordo com cinco faixas etárias, as quais foram definidas da seguinte forma: <5 anos, 5-9 anos, 10-14 anos, 15-18 anos e idade adulta (> 18 anos; usado como grupo de referência em alguma comparação) seguindo uma revisão sistemática publicada anteriormente (74). Além disso, realizamos a cascata de cuidados de ITB dividindo a população em <18 anos e na idade adulta.

Contatos próximos com i) um resultado positivo de IGRA, ou ii)  $\leq 5$  anos de idade ou iii) com infecção por HIV, foram indicados para receber TPT (1, 46), de acordo com a decisão médica seguindo as diretrizes brasileiras de controle. O TPT administrado foi em doses de isoniazida de 5 a 10mg / kg, entre 6 e 9 meses (1).

Finalmente, consideramos um resultado IGRA positivo do primeiro (linha de base) ou segundo teste IGRA (mês 6), como um indicador de infecção por Mtb. Indivíduos cujo resultado IGRA foi indeterminado (na consulta inicial ou na visita do mês 6), foram considerados como um resultado do IGRA indeterminado.

**Figura 13** - Esquema de visitas e procedimentos nos participantes de RePORT-Brasil.



Fonte: Tese de doutorado: Determinantes clínicos e epidemiológicos da susceptibilidade à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* e da resposta terapêutica em pacientes com tuberculose (Arriaga MB, 2022). (75) (A, B) Esquema de visitas e procedimentos nos participantes de RePORT-Brasil. (C) Participantes do estudo.

### **4.3 Cascata ITB: Definições de cada estágio e perdas**

Realizamos a cascata de cuidados no diagnóstico e tratamento da ITB, apresentada anteriormente por nosso grupo (58) e outros estudos (59,61), para examinar as perdas em cada etapa do atendimento e acompanhamento aos contatos dos casos de TB. Para este estudo foram considerados quatro estágios: i) contatos de TB que foram clinicamente examinados e avaliados por meio de radiografias de tórax, IGRA e teste sorológico para HIV, ii) receberam a recomendação para TPT, iii) iniciaram o TPT recomendado e iv) completaram o TPT iniciado.

Os contatos que não realizaram o segundo IGRA (quando aplicável), ou não iniciaram o TPT recomendado ou não concluíram o TPT iniciado, foram definidos como perdas na cascata ITB.

### **4.4 Declaração de ética**

Todos os documentos normativos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa de todos os centros participantes. (CAAE: 25102414.3.2009.5543). O consentimento informado por escrito foi obtido de cada participante ou de seus responsáveis legais, no momento da inscrição no estudo. O anonimato dos sujeitos do estudo foi preservado e todos os materiais entregues à equipe de pesquisa foram sem identificação. Todas as investigações clínicas foram conduzidas de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque.

### **4.5 Análise de dados**

A distribuição gaussiana foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados contínuos foram apresentados como medianas e intervalos interquartílicos (IQR) e comparados usando o teste  $U$  de Mann-Whitney (entre 2 grupos) ou o teste de Kruskal-Wallis (entre > 2 grupos). O teste exato de Fisher (comparações 2x2) e o Qui-quadrado de Pearson (outros tipos de comparações) foram usados para comparar variáveis categóricas exibidas como proporções. Um modelo de regressão logística multivariável de efeitos mistos (76), com um efeito aleatório por variável “caso de TB” (para diminuir o possível viés de seleção, porque apenas um “caso de TB” pode ter



mais de um contato e esses contatos com resultados IGRA diferentes), foi realizado para avaliar as associações entre as características clínicas de casos de TB e contatos com resultado IGRA (positivo ou conversão). Parâmetros com valores de  $p \leq 0,2$  em análises univariadas foram incluídos em modelos multivariados. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. As análises estatísticas foram realizadas usando SPSS 25.0 (estatísticas IBM), Graphpad Prism 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA) e R 3.1.0 (R Foundation, Áustria).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características clínicas e epidemiológicas dos contatos

Este estudo incluiu 1.795 contatos de 592 casos ativos de TB pulmonar confirmados por cultura. Nossa coorte pediátrica foi composta por 530 contatos próximos de TB com idade  $\leq 18$  anos, investigados para ITB nos sítios clínicos RePORT-Brasil. As características desses contatos são apresentadas na **Tabela 7**, estratificada segundo a faixa etária:  $<5$  anos ( $n=100$ ), 5-9 anos ( $n=142$ ), 10-14 anos ( $n=173$ ) e 15-18 anos ( $n=115$ ). Os grupos divergiram em termos de raça/etnia autorreferida ( $p<0,001$ ), com predomínio dos pardos, cicatrizes BCG ( $p<0,001$ ), onde o menor percentual ocorreu nos menores de cinco anos. A infecção pelo HIV predominou na faixa etária menor que 5 anos ( $p=0,018$ ). O tabagismo ( $p<0,001$ ), consumo de álcool ( $p<0,001$ ), uso de drogas ilícitas ( $p<0,001$ ) predominou nos adolescentes entre 15 e 18 anos. A renda familiar predominante foi igual e inferior a 1 salário-mínimo ( $p=0,035$ ). Os grupos divergiram quanto ao índice de massa corporal (IMC) ( $p<0,001$ ) e quanto aos sintomas de TB como tosse ( $p=0,018$ ), febre ( $p=0,004$ ), perda de peso ( $p=0,048$ ) e dor torácica ( $p=0,031$ ). Note-se que o grupo de contatos  $\leq 5$  anos apresentou menor frequência de cicatrizes de BCG e, por outro lado, maior frequência de infecção pelo HIV, bem como de tosse e febre do que os demais grupos (**Tabela 7**).

**Tabela 7** - Características dos contatos de TB de acordo com a faixa etária.

Características	<5 anos- (n=100)	5-9 anos- (n=142)	10-14 anos- (n=173)	15-18 anos- (n=115)	p-valor
<b>Características dos Contatos de TB</b>					
<b>Idade – mediana (IQR)</b>	2.83 (1.17-3.92)	7.43 (6.18-8.56)	12.6 (11.4-13.8)	16.8 (15.8-17.9)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sexo masculino – n. (%)</b>	49 (49.0)	76 (53.5)	90 (52.0)	52 (45.2)	0.562
<b>Raça/Etnia – n. (%)</b>					<b>&lt;0.001</b>
Branco	25 (25.0)	27 (19.1)	27 (15.6)	16 (13.9)	
Preto	8 (8.00)	16 (11.3)	38 (22.0)	31 (27.0)	
Asiático	1 (1.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Pardo	66 (66.0)	98 (69.5)	106 (61.3)	67 (58.3)	
Indígena	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.16)	1 (0.87)	
<b>Cicatriz BCG – n. (%)</b>	92 (92.0)	135 (95.1)	165 (95.4)	111 (96.5)	<b>&lt;0.001</b>

**Tabela 7** - Características dos contatos de TB de acordo com a faixa etária. (Continuação)

Características	<5 anos- (n=100)	5-9 anos- (n=142)	10-14 anos- (n=173)	15-18 anos- (n=115)	p-valor
<b>Características dos Contatos de TB</b>					
Infecção pelo HIV- n. (%)	5 (5.00)	3 (2.11)	1 (0.58)	0 (0.00)	<b>0.018</b>
Tabagismo – n. (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (13.0)	<b>&lt;0.001</b>
Tabagismo passivo – n. (%)	34 (34.3)	37 (26.2)	49 (28.5)	41 (35.7)	0.300
Consumo de álcool – n. (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.89)	37 (32.2)	<b>&lt;0.001</b>
Uso de drogas ilícitas – n. (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (9.57)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sintomas da TB- n. (%)</b>					
Tosse	12 (15.6)	10 (8.70)	6 (4.00)	6 (6.19)	<b>0.018</b>
Febre	4 (5.19)	2 (1.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>0.004</b>
Perda de Peso	1 (1.30)	2 (1.74)	1 (0.67)	6 (6.19)	<b>0.048</b>
Fadiga	0 (0.00)	1 (0.87)	7 (4.67)	3 (3.09)	0.102
Suores noturnos	0 (0.00)	1 (0.87)	0 (0.00)	2 (2.08)	0.208
Dor torácica	1 (1.30)	1 (0.87)	0 (0.00)	4 (4.12)	<b>0.031</b>
Imunoterapia- n. (%)	0 (0.00)	2 (1.41)	0 (0.00)	1 (0.88)	0.355
Outras comorbidades: n. (%)	21 (21.0)	32 (22.5)	40 (23.1)	20 (17.4)	0.677

Nota: Os dados representam n, (%), exceto a idade e o IMC, que é apresentado como faixa mediana e interquartil (IQR). As variáveis contínuas foram comparadas utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis e variáveis categóricas utilizando o teste Qui-quadrado de Pearson.

Categorias etárias: com base no estudo anterior (74).

*Definição de consumo de álcool:* Passado ou atual qualquer consumo de álcool. *Definição de tabagismo passivo:* Viver com alguém que fuma. *Definição do uso de drogas ilícitas:* Uso de drogas ilícitas passadas ou atuais (maconha, cocaína, heroína ou crack). Outras comorbidades: incluem câncer, doença renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, alergias e asma

Valores P marcados em negrito indicam significância estatística.

Abreviaturas: TB: tuberculose, IMC: Índice de Massa Corporal, BCG: Bacille Calmette-Guérin, n:número.

#### 4.6 Grupos por idade e resultados do IGRA

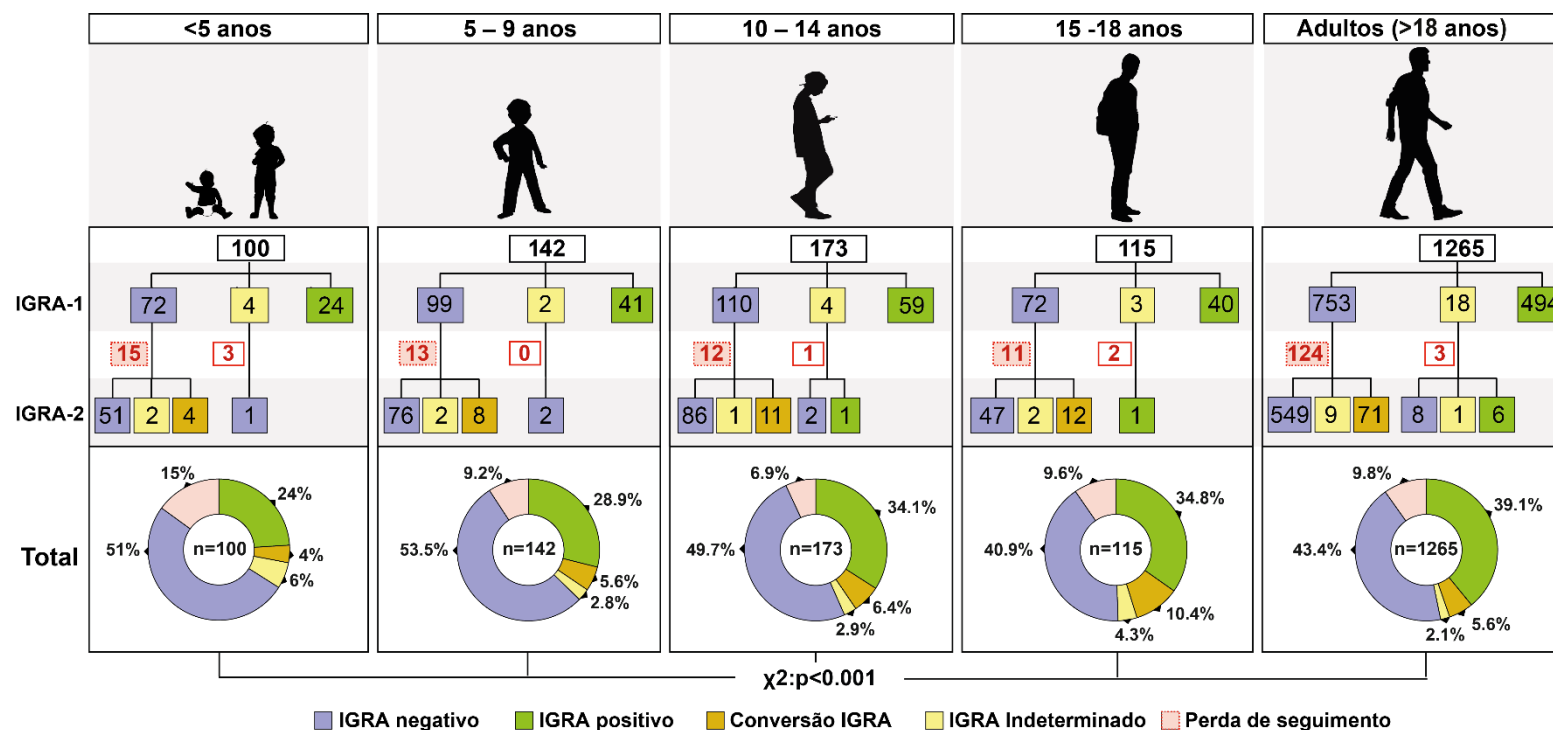
A frequência de resultado IGRA positivo no início do estudo aumentou de acordo com o envelhecimento, variando de 24% no grupo de 0 a 5 anos a 39,1% na idade adulta ( $p < 0,001$ ) (**Figura 14**). Em cada faixa etária, observamos que apenas uma pequena fração daqueles com resultado IGRA negativo anterior no início do estudo, converteu em resultado de teste positivo no mês 6. A conversão IGRA foi mais comumente observada em adolescentes com idade entre 15 e 18 anos (10,4%,  $p < 0,001$ ). É importante ressaltar que crianças menores de 5 anos apresentaram maior número de resultados indeterminados do teste IGRA (6%,  $p < 0,001$ ) e as maiores perdas de seguimento (15%,  $p < 0,001$ ) (**Figura 14**).

Os contatos que converteram o resultado do IGRA referiram maior frequência de consumo de álcool (17,1%,  $p = 0,007$ ), dor torácica (5,7%,  $p = 0,065$ ) e renda familiar igual ou inferior a 1 salário-mínimo (47.1%,  $p=0,011$ ). Destaca-se que aqueles

contatos com IGRA positivo desde o teste de base apresentaram maior frequência de outras comorbidades (29,3%,  $p < 0,001$ ) (**Tabela 8**).

Casos fontes de TB de contatos pediátricos que apresentaram IGRA positivo ou conversão após seis meses, apresentaram maior frequência basal de normoglicemia ( $p < 0,001$ ), BAAR positivo ( $p < 0,001$ ), cavidades na radiografia de tórax ( $p < 0,001$ ), persistência de tosse ( $p = 0,005$ ), persistência de suores noturnos ( $p = 0,009$ ), do que casos fontes de TB de contatos com resultado IGRA negativo em ambos os momentos do estudo. Digno de nota, a infecção por HIV foi menor em ambos os grupos de casos fontes de TB do IGRA (positivo no início do estudo ou conversores), em contraste com os casos fontes de contato exibindo resultado IGRA negativo. Quanto ao perfil de sensibilidade às drogas utilizadas no tratamento da TB dos casos fontes, a maioria não apresentou resistência às drogas utilizadas ( $p = 0,003$ ) (**Tabela 8**).

**Figura 14** - Resultados do primeiro e segundo IGRA realizados entre os contatos de casos de TB segundo a faixa etária dos contatos.



Nota: O primeiro IGRA (IGRA-1) foi realizado no mês 0 (durante a inscrição). O segundo IGRA (IGRA-2) foi realizado seis meses após a inscrição. Nas caixas azuis o número de contatos com IGRA negativo, nas caixas amarelas os resultados IGRA indeterminados, nas caixas verdes o número de pacientes com resultado IGRA positivo e nas caixas laranja os pacientes que converteram de um resultado IGRA negativo para um IGRA positivo. Em caixas vermelhas, os pacientes que não realizaram o segundo IGRA. Nove indivíduos cujo resultado IGRA foi indeterminado (primeiro ou segundo IGRA) foram considerados com resultado IGRA indeterminado (caixas vermelhas das caixas amarelas). As comparações das frequências dos resultados do IGRA (%) entre as faixas etárias foram feitas com o teste do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ). Categorias de idade: com base no estudo anterior. Idade adulta: contatos >18 anos. Abreviaturas: IGRA: Ensaio de Liberação de Interferon-Gamma.

**Tabela 8 - Características dos contatos pediátricos de TB e seus casos fontes de TB de acordo com o resultado do IGRA.**

Características	Negativo (n=260)	Positivo (n=164)	Conversão (n=35)	p- valor
<b>Características dos Contatos de TB</b>				
<b>Idade – mediana (IQR)</b>	10 (6-14)	11 (7-15)	14 (7-16)	<b>0.027</b>
<b>Sexo masculino – n. (%)</b>	136 (52.3)	78 (47.6)	17 (48.6)	0.336
<b>Raça/Etnia – n. (%)</b>				0.221
Branco	51 (19.6)	25 (15.2)	6 (17.1)	
Preto	33 (12.7)	43 (26.2)	9 (25.7)	
Asiático	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	
Pardo	174 (66.9)	94 (57.3)	20 (57.1)	
Indígena	2 (0.8)	1 (0.6)	0 (0)	
<b>Cicatriz BCG – n. (%)</b>	242 (93.1)	158 (96.3)	32 (91.4)	0.18
<b>Infecção por HIV- n.</b>	5 (1.9)	2 (1.2)	0 (0)	0.533
<b>Tabagismo – n. (%)</b>	6 (2.3)	6 (3.7)	2 (5.7)	0.397
<b>Tabagismo passivo – n. (%)</b>	83 (31.9)	52 (31.7)	11 (32.4)	0.966
<b>Consumo de álcool – n. (%)</b>	10 (5)	20 (12.2)	6 (17.1)	<b>0.007</b>
<b>Uso de drogas ilícitas – n. (%)</b>	2 (0.8)	5 (3)	2 (5.7)	0.08
<b>Renda – n (%)</b>				<b>0.011</b>
Mais de um salário-mínimo	92 (36.9)	46 (29.3)	12 (35.3)	
Igual ou inferior a um salário-mínimo	107 (43)	62 (39.5)	16 (47.1)	
Sem renda	50 (20.1)	49 (31.2)	6 (17.6)	
<b>IMC (kg/m2) mediana (IQR)</b>	17.9 (15.5-20.7)	18.6 (15.6-22.3)	19.9 (17.2-21.9)	0.138
<b>Sintomas da TB- n. (%)</b>				
Tosse	19 (7.3)	9 (7.5)	5 (14.3)	0.819
Febre	5 (1.9)	0 (0)	1 (2.9)	0.172
Perda de Peso	3 (1.2)	5 (4.2)	2 (5.7)	0.055
Fadiga	8 (3.1)	1 (0.8)	1 (2.9)	0.195
Suores noturnos	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0)	0.596
Dor torácica	1 (0.4)	3 (2.5)	2 (5.7)	0.065
<b>Imunoterapia- n.</b>	0 (0)	3 (1.8)	0 (0)	0.025
<b>Outras comorbidades: n.</b>	39 (15)	48 (29.3)	6 (17.1)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Características dos casos fontes de TB</b>				
<b>Idade – mediana (IQR)</b>	37 (25-42)	31.5 (23-40)	32 (22-42)	<b>0.011</b>
<b>Sexo masculino – n. (%)</b>	174 (66.9)	85 (51.8)	19 (54.3)	<b>0.002</b>
<b>Raça/Etnia – n. (%)</b>				<b>0.001</b>
Branco	22 (8.6)	25 (15.2)	3 (8.6)	
Preto	37 (14.5)	37 (22.6)	11 (31.4)	
Asiático	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	
Pardo	190 (74.5)	100 (61)	21 (60)	
Indígena	6 (2.4)	1 (0.6)	0 (0)	
<b>IMC (kg/m2) mediana (IQR)</b>	20.4 (18.7-22.4)	20 (18.2-22.7)	19.6 (18-22)	0.652

**Tabela 8** - Características dos contatos pediátricos de TB e seus casos fontes de TB de acordo com o resultado do IGRA. (Continuação)

Características	Negativo (n=260)	Positivo (n=164)	Conversão (n=35)	p-valor
<b>Características dos casos fontes de TB</b>				
<b>Renda – n (%)</b>				0.340
Mais de um salário-mínimo	89 (34.5)	48 (30.6)	13 (39.4)	
Igual ou inferior a um salário-mínimo	77 (29.8)	64 (40.8)	16 (48.5)	
Sem renda	92 (35.7)	45 (28.7)	4 (12.1)	
<b>Tabagismo – n. (%)</b>	135 (51.9)	91 (55.5)	21 (60)	0.445
<b>Tabagismo passivo – n. (%)</b>	82 (31.7)	59 (36)	17 (48.6)	0.306
<b>Consumo de álcool – n. (%)</b>	216 (83.1)	138 (84.1)	29 (82.9)	0.778
<b>Uso de drogas ilícitas – n. (%)</b>	101 (38.8)	74 (45.1)	14 (40)	0.206
<b>Infecção pelo HIV – n. (%)</b>	94 (36.2)	35 (21.3)	4 (11.4)	<b>0.001</b>
<b>Estado de disglucemia – n. (%)</b>				<b>&lt;0.001</b>
Diabetes	89 (34.2)	42 (25.6)	10 (28.6)	
Pré-diabetes	109 (41.9)	51 (31.1)	14 (40)	
Normoglicemia	62 (23.8)	71 (43.3)	11 (31.4)	
<b>AFB positivo – n. (%)</b>	181 (69.6)	139 (84.8)	30 (85.7)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Cavidades no raio-X do tórax- n.</b>	89 (34.6)	95 (57.9)	23 (65.7)	<b>&lt;0.001</b>
<b>TSD – n. (%)</b>				<b>0.003</b>
Sensível	211 (82.7)	154 (93.9)	31 (88.6)	
Resistência Rifampicina/Isoniazida	9 (3.5)	1 (0.6)	0 (0)	
Resistência à rifampicina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Resistência isoniazida	35 (13.7)	9 (5.5)	4 (11.4)	
<b>Sintomas da TB- n. (%)</b>				
Tosse	243 (93.5)	161 (98.2)	34 (97.1)	<b>0.022</b>
Febre	209 (80.4)	136 (82.9)	28 (80)	0.523
Perda de Peso	236 (90.8)	152 (93.8)	32 (91.4)	0.267
Fadiga	222 (85.4)	132 (80.5)	27 (77.1)	0.172
Suores noturnos	173 (66.5)	131 (80.4)	25 (71.4)	<b>0.002</b>
Dor torácica	180 (69.2)	121 (73.8)	26 (74.3)	0.302
<b>Persistência dos sintomas: n.</b>				
Tosse	59 (24.3)	60 (37.3)	13 (38.2)	<b>0.005</b>
Febre	4 (100)	10 (100)	0 (0)	EM
Perda de Peso	21 (8.1)	12 (7.3)	1 (2.9)	0.72
Fadiga	57 (25.8)	41 (27.5)	5 (15.6)	0.767
Suores noturnos	137 (52.7)	107 (65.2)	23 (65.7)	<b>0.009</b>
Dor torácica	27 (12.2)	18 (12.1)	7 (21.9)	0.961

Nota: Os dados representam n. (%), exceto para idade e IMC, que é apresentado como mediana e intervalo interquartil (IQR). As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis e as variáveis categóricas pelo teste do Qui-quadrado de Pearson. Categorias de idade: com base no estudo anterior (Martinez L, 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). Idade adulta: contatos >18 anos.

Definição de consumo de álcool: qualquer consumo de álcool passado ou atual. Definição de tabagismo passivo: Morar com alguém que fuma. Definição de uso de drogas ilícitas: Uso passado ou atual de drogas ilícitas (maconha, cocaína, heroína ou crack). Definição de persistência dos

sintomas: Pacientes que na entrevista de avaliação inicial (mês 0) relataram sintoma indicado e na avaliação da consulta 2 (mês 2) ainda relataram ter tal sintoma. Definição da etnia Pardo: mistura de europeus, negros e ameríndios. Outras comorbidades: incluem câncer, doença renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, alergias e asma. Os valores de P marcados com negrito indicam significância estatística. As análises estatísticas foram realizadas apenas com contatos com segundo resultado IGRA. Os contatos com resultado IGRA Indeterminado foram excluídos das análises estatísticas. Abreviaturas: TB: tuberculose, ano: anos, IMC: Índice de Massa Corporal, BAAR: bacilos álcool-ácido resistentes, Teste de suscetibilidade a drogas: TSD, BCG: Bacilo Calmette-Guérin.

Nos contatos adultos, aqueles com IGRA positivo no início do estudo eram fumantes passivos com maior frequência (37,7%,  $p = 0,003$ ) e curiosamente tinham menor consumo de álcool (67,2%,  $p=0,006$ ). No entanto, aqueles que converteram o teste IGRA após seis meses relataram a maior frequência de consumo de álcool (78,9%) em comparação com os outros grupos. Os casos fontes de TB desse grupo de adultos (IGRA positivo ou conversão) tiveram mais frequentemente tosse ( $p=0,029$ ), persistência de suor noturno ( $p=0,04$ ), BAAR positivo ( $p = 0,002$ ) e cavidades na radiografia de tórax ( $p <0,001$ ), bem como menor frequência de infecção pelo HIV ( $p <0,001$ ) do que os casos fontes com resultados indeterminados ou negativos (**Tabela 9**).

**Tabela 9** - Características dos contatos de TB da idade adulta e seus casos fontes de TB de acordo com o resultado do IGRA.

Características	Negativo (n=549)	Positivo (n=494)	Conversão (n=71)	p-valor
<b>Características dos Contatos de TB</b>				
<b>Idade – mediana (IQR)</b>	38 (30-50)	43 (32-55)	43 (32-54)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sexo masculino – n. (%)</b>	214 (39)	161 (32.6)	29 (40.8)	<b>0.033</b>
<b>Raça/Etnia – n. (%)</b>				0.121
Branco	138 (25.1)	88 (17.8)	8 (11.3)	
Preto	104 (18.9)	117 (23.7)	15 (21.1)	
Asiático	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0)	
Pardo	302 (55)	284 (57.5)	48 (67.6)	
Indígena	4 (0.7)	3 (0.6)	0 (0)	
<b>Cicatriz BCG – n. (%)</b>	480 (87.4)	424 (85.8)	62 (87.3)	0.448
<b>Infecção por HIV- não.</b>	19 (3.5)	9 (1.8)	3 (4.2)	0.111
<b>Tabagismo – n. (%)</b>	179 (32.6)	188 (38.1)	31 (43.7)	0.064
<b>Tabagismo passivo – n. (%)</b>	158 (28.8)	185 (37.7)	21 (29.6)	<b>0.003</b>
<b>Consumo de álcool – n. (%)</b>	411 (74.9)	332 (67.2)	56 (78.9)	<b>0.006</b>
<b>Uso de drogas ilícitas – n. (%)</b>	71 (12.9)	64 (13)	10 (14.1)	0.988
<b>Renda – não (%)</b>				0.706



**Tabela 9** - Características dos contatos de TB da idade adulta e seus casos fontes de TB de acordo com o resultado do IGRA. (Continuação)

<b>Características</b>	<b>Negativo (n=549)</b>	<b>Positivo (n=494)</b>	<b>Conversão (n=71)</b>	<b>p- valor</b>
<b>Características dos Contatos de TB</b>				
Mais de um salário-mínimo	233 (43.8)	172 (35.9)	33 (47.8)	
Igual ou inferior a um salário-mínimo	194 (36.5)	225 (47)	27 (39.1)	
Sem renda	105 (19.7)	82 (17.1)	9 (13)	
<b>IMC (kg/m2) -mediana (IQR)</b>	26.2 (23.4-30.1)	26.4 (23.5-30.3)	25.9 (23-29)	0.569
<b>Sintomas da TB- n. (%)</b>				
Tosse	42 (7.7)	30 (8)	3 (4.2)	0.888
Febre	6 (1.1)	5 (1.3)	0 (0)	0.764
Perda de Peso	16 (2.9)	10 (2.7)	1 (1.4)	0.798
Fadiga	17 (3.1)	14 (3.7)	3 (4.2)	0.59
Suores noturnos	5 (0.9)	4 (1.1)	0 (0)	0.839
Dor torácica	24 (4.4)	15 (4)	2 (2.8)	0.762
<b>Imunoterapia- n.</b>	9 (1.6)	4 (0.8)	0 (0)	0.209
<b>Diabetes- n.</b>	29 (5.3)	20 (4)	0 (0)	0.32
<b>Hipertensão- n.</b>	62 (11.3)	66 (13.4)	7 (9.9)	0.311
<b>Outras comorbidades: n</b>	131 (23.9)	120 (24.3)	14 (19.7)	0.879
<b>Características dos casos de TB</b>				
<b>Idade – mediana (IQR)</b>	34 (25-48)	35 (24-48)	34 (24-51)	0.965
<b>Sexo masculino – n. (%)</b>	341 (62.1)	317 (64.2)	48 (67.6)	0.485
<b>Raça/Etnia – n. (%)</b>				0.715
Branco	139 (25.6)	100 (20.3)	11 (15.5)	
Preto	98 (18)	123 (24.9)	17 (23.9)	
Asiático	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0)	
Pardo	295 (54.2)	256 (51.9)	39 (54.9)	
Indígena	9 (1.7)	12 (2.4)	4 (5.6)	
<b>IMC (kg/m2) -mediana (IQR)</b>	20.3 (18.7-22)	20 (17.9-22.5)	20.8 (18.3-22.8)	0.467
<b>Renda – n (%)</b>				
Mais de um salário-mínimo	191 (35.7)	157 (32.4)	24 (34.3)	
Igual ou inferior a um salário-mínimo	176 (32.9)	180 (37.1)	25 (35.7)	
Sem renda	168 (31.4)	148 (30.5)	21 (30)	

**Tabela 9** - Características dos contatos de TB da idade adulta e seus casos fontes de TB de acordo com o resultado do IGRA. (Continuação)

Características	Negativo (n=549)	Positivo (n=494)	Conversão (n=71)	p- valor
<b>Características dos Contatos de TB</b>				
Tabagismo – n. (%)	267 (48.6)	259 (52.4)	28 (39.4)	0.23
Tabagismo passivo – n. (%)	157 (28.9)	189 (38.4)	18 (25.4)	<b>0.001</b>
Consumo de álcool – n. (%)	451 (82.1)	389 (78.7)	59 (83.1)	0.167
Uso de drogas ilícitas – n. (%)	170 (31)	159 (32.2)	23 (32.4)	0.671
Infecção pelo HIV – n. (%)	154 (28.1)	86 (17.4)	16 (22.5)	<b>&lt;0.001</b>
Estado de disglucemia – n. (%)				<b>0.021</b>
Diabetes	134 (24.4)	140 (28.3)	27 (38)	
Pré-diabetes	228 (41.5)	167 (33.8)	21 (29.6)	
Normoglicemia	187 (34.1)	187 (37.9)	23 (32.4)	
AFB positivo – n. (%)	401 (73)	399 (81.1)	58 (81.7)	<b>0.002</b>
Cavidades no raio-X do tórax- n.	218 (40)	279 (57.1)	42 (59.2)	<b>&lt;0.001</b>
TSD – n. (%)				0.213
Sensível	494 (91.8)	458 (93.5)	64 (91.4)	
Resistência Rifampicina/Isoniazida	6 (1.1)	7 (1.4)	2 (2.9)	
Resistência à rifampicina	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0)	
Resistência isoniazida	37 (6.9)	24 (4.9)	4 (5.7)	
<b>Sintomas da TB- n. (%)</b>				
Tosse	511 (93.1)	469 (94.9)	70 (98.6)	<b>0.029</b>
Febre	428 (78)	401 (81.2)	55 (77.5)	0.203
Perda de Peso	499 (91.1)	458 (93.3)	65 (91.5)	0.187
<b>Características dos casos de TB</b>				
Fadiga	432 (78.7)	388 (78.5)	56 (78.9)	0.955
Suores noturnos	344 (62.7)	328 (66.5)	43 (60.6)	0.196
Dor torácica	334 (60.8)	315 (63.8)	49 (69)	0.322
<b>Persistência dos sintomas: n.</b>				
Tosse	187 (36.6)	184 (39.2)	34 (48.6)	0.386
Febre	17 (100)	20 (100)	2 (100)	-
Perda de Peso	46 (8.4)	51 (10.3)	4 (5.6)	0.281
Fadiga	121 (26.1)	120 (27.1)	16 (26.2)	0.731
Suores noturnos	242 (44.1)	249 (50.4)	36 (50.7)	<b>0.040</b>
Dor torácica	67 (14.3)	61 (13.7)	6 (9.8)	0.796

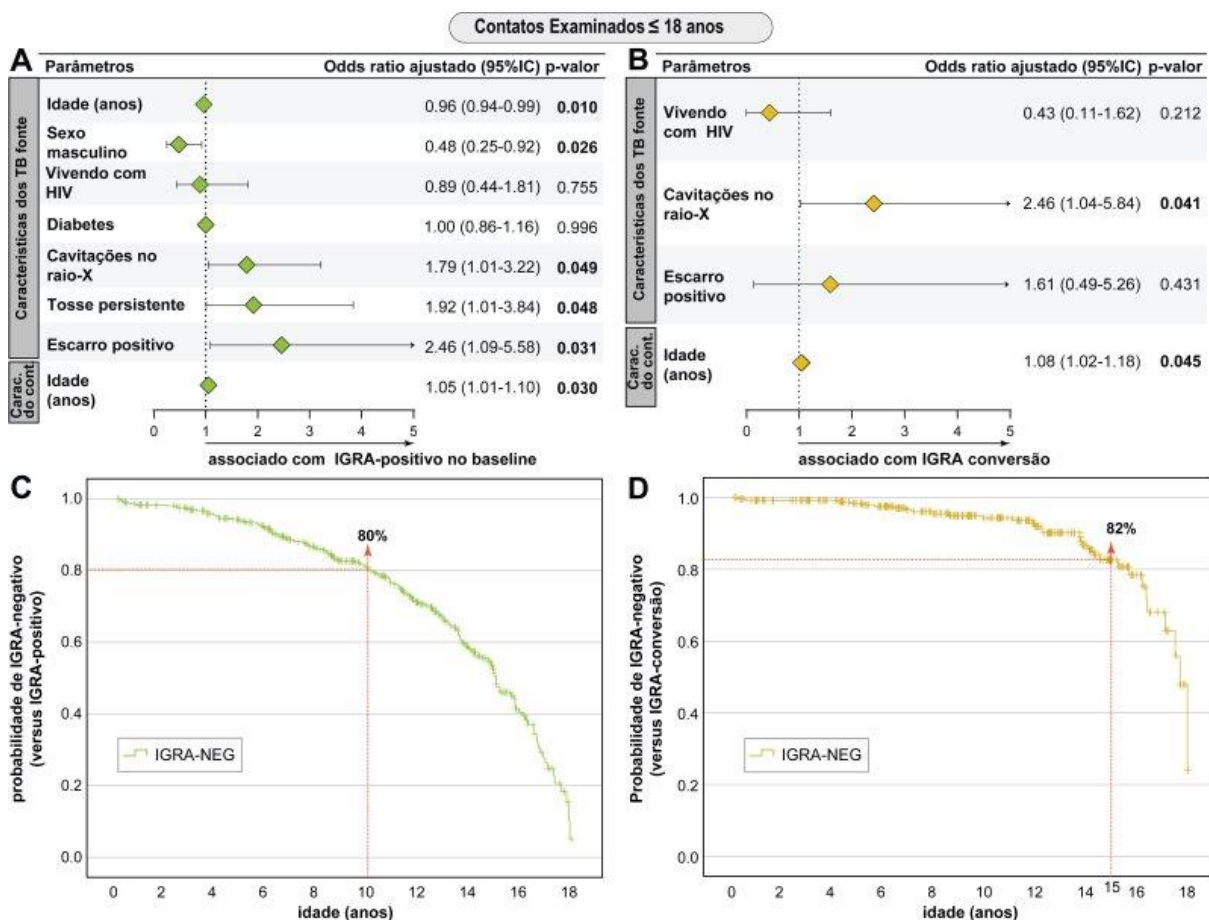
Nota: Os dados representam no. (%), exceto a idade e o IMC, que é apresentado como faixa mediana e interquartil (IQR). As variáveis contínuas foram comparadas utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis e variáveis categóricas utilizando o teste Qui-quadrado de Pearson. Categorias etárias: com base no estudo anterior (74). Idade adulta: contatos >18 anos.

*Definição de consumo de álcool:* Passado ou atual qualquer consumo de álcool. *Definição de tabagismo passivo:* Viver com alguém que fuma. *Definição do uso de drogas ilícitas:* Uso de drogas ilícitas passadas ou atuais (maconha, cocaína, heroína ou crack). *Definição de persistência dos sintomas:* Pacientes que na entrevista de avaliação inicial (mês 0) relataram sintoma indicado indicaram sintoma e na avaliação da visita 2 (mês 2) ainda relataram ter esse sintoma. *Definição da etnia Pardo:* mistura de europeu, negro e ameríndio. Outras comorbidades: incluem câncer, doença renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, enfisema, alergias e asma.

#### 4.8 Determinantes da positividade e conversão IGRA em contatos próximos

As informações clínicas e laboratoriais foram examinadas para melhor elucidar a relação entre as características do caso fonte de TB e a positividade ou conversão do resultado do teste IGRA em contatos próximos <18 anos (**Figura 15A**). Realizamos uma regressão logística multivariada de efeitos mistos e observamos que, para indivíduos <18 anos, as características dos casos fontes de TB, como o aumento da idade (aumento de 1 ano; Odds Ratio Ajustado (aOR): 0,96; intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,94-0,99;  $p = 0,010$ ) e ser do sexo masculino (aOR: 0,48; IC 95%: 0,25-0,92;  $p = 0,026$ ) foram inversamente associados com a chance de um resultado positivo IGRA em contatos no início do estudo. Em contraste, tosse persistente (aOR: 1,92; IC 95%: 1,01-3,84;  $p = 0,048$ ), presença de cavidades na radiografia de tórax (aOR: 1,79; IC 95%: 1,01-3,22;  $p = 0,049$ ) e BAAR positivo na expectoração (aOR: 2,46; IC 95%: 1,09-5,58;  $p = 0,031$ ) dos casos fontes de TB foram associados a maior chance de um resultado positivo IGRA nos contatos crianças e adolescentes (**Figura 15A**). A presença de cavidades na radiografia de tórax (aOR: 2,46; IC 95%: 1,04-5,84;  $p = 0,041$ ) em casos fontes de TB, mostrou-se um fator de risco significativo para conversão IGRA no grupo de contatos crianças e adolescentes (**Figura 15B**). Em ambas as análises, aumento na idade dos contatos jovens foram significativamente associados com chances aumentadas de IGRA positivo (aOR: 1,05; IC 95%: 1,01-1,10;  $p = 0,030$ ) e conversão de IGRA (aOR: 1,08; IC 95%: 1,02 -1,18;  $p = 0,045$ ). (**Figuras 15A e 15B**). A avaliação da curva de probabilidade para resultados negativos de IGRA versus IGRA-positivo no início do estudo por idade, evidenciou maior chance de ter o primeiro IGRA negativo se a criança tinha menos que 10 anos (**15C**). Quando avaliamos a curva de probabilidade de conversão de IGRA por idade, encontramos uma maior probabilidade na idade de corte de 15 anos (**15D**).

**Figura 15** - Características clínicas associadas à positividade e conversão do IGRA em contatos pediátricos de TB ativa.

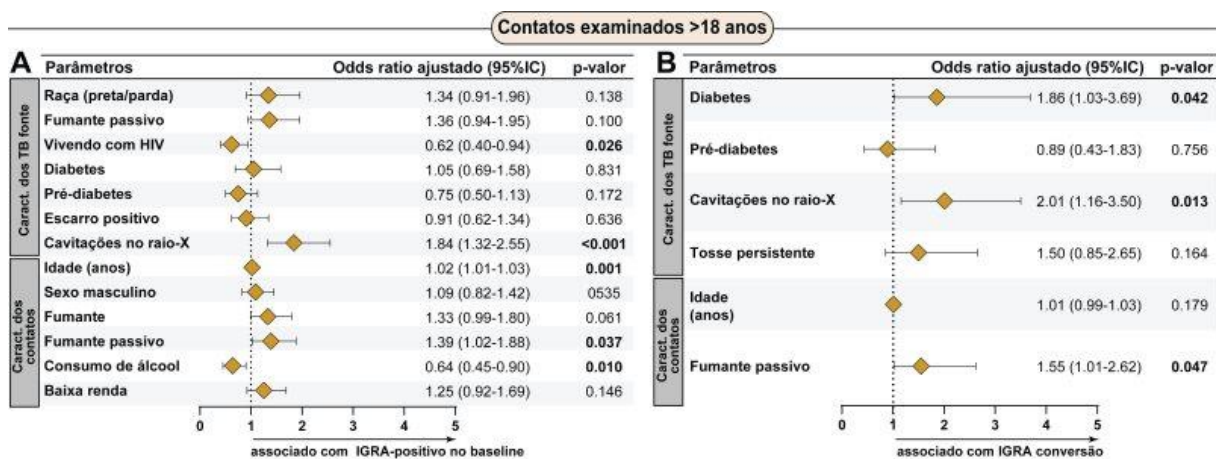


Nota: Uma regressão logística multivariada de efeitos mistos com efeito aleatório por “caso de TB” foi usada para testar a associação entre as características dos casos fontes de TB pulmonar com as características dos seus contatos próximos de TB e a positividade do teste IGRA inicial em contato próximo ≤ 18 anos **(A)** com resultado positivo no baseline **(B)** e conversão do IGRA. Além disso, mostramos uma curva de probabilidade para resultados negativos de IGRA versus IGRA-positivo no início do estudo por idade **(C)** e versus conversão de IGRA por idade **(D)**. Setas indicam probabilidade de resultado negativo IGRA na idade de corte de 10 e 15 anos de idade **(C e D)**, correspondentemente). Abreviaturas: IGRA: Ensaio de Liberação de Interferon-Gamma.

Semelhante aos achados acima mencionados nas crianças e adolescentes participantes do estudo, a presença de cavidades na radiografia de tórax dos casos fontes de TB também foi associada a uma maior chance de ocorrência de resultado IGRA positivo (aOR: 1,84; IC 95%: 1,32 -2,55;  $p < 0,001$ ) e conversão IGRA (aOR: 2,01; IC 95%: 1,16-3,50;  $p = 0,013$ ) em contatos adultos. Digno de nota, diabetes (aOR: 1,86; IC 95%: 1,03-3,69;  $p = 0,042$ ) em casos de TB foi associada a maior chance de conversão IGRA em contato de adultos **(Figura 16A-B)**. Além disso, no grupo de contatos adultos, o tabagismo passivo foi diretamente associado à

positividade do IGRA no início do estudo (aOR: 1,39; IC 95%: 1,02-1,88;  $p = 0,037$ ), bem como a conversão do IGRA (aOR: 1,55; IC 95%: 1,01-2,62;  $p = 0,047$ ) (**Figura 16A-B**). O aumento da idade dos contatos adultos (por aumento de 1 ano; aOR: 1,02; IC 95%: 1,01-1,03;  $p = 0,001$ ) foi um fator de risco significativo para resultado IGRA positivo. Curiosamente, o consumo de álcool de contatos (aOR: 0,64; IC 95%: 0,45-0,90;  $p = 0,010$ ) foi inversamente relacionado às chances de resultado positivo IGRA em adultos (**Figura 16A-B**).

**Figura 16** - Características clínicas associadas à positividade e conversão do IGRA em contatos adultos de TB ativa.



Nota: Uma regressão logística multivariada de efeitos mistos com efeito aleatório por “caso de TB” foi usada para testar a associação entre as características dos casos fontes de TB pulmonar com as características dos seus contatos próximos de TB e a positividade do teste IGRA inicial em contato próximo >18 anos (A) com resultado positivo no baseline (B) e conversão do IGRA.

#### 4.7 TPT em contatos $\leq 18$ anos

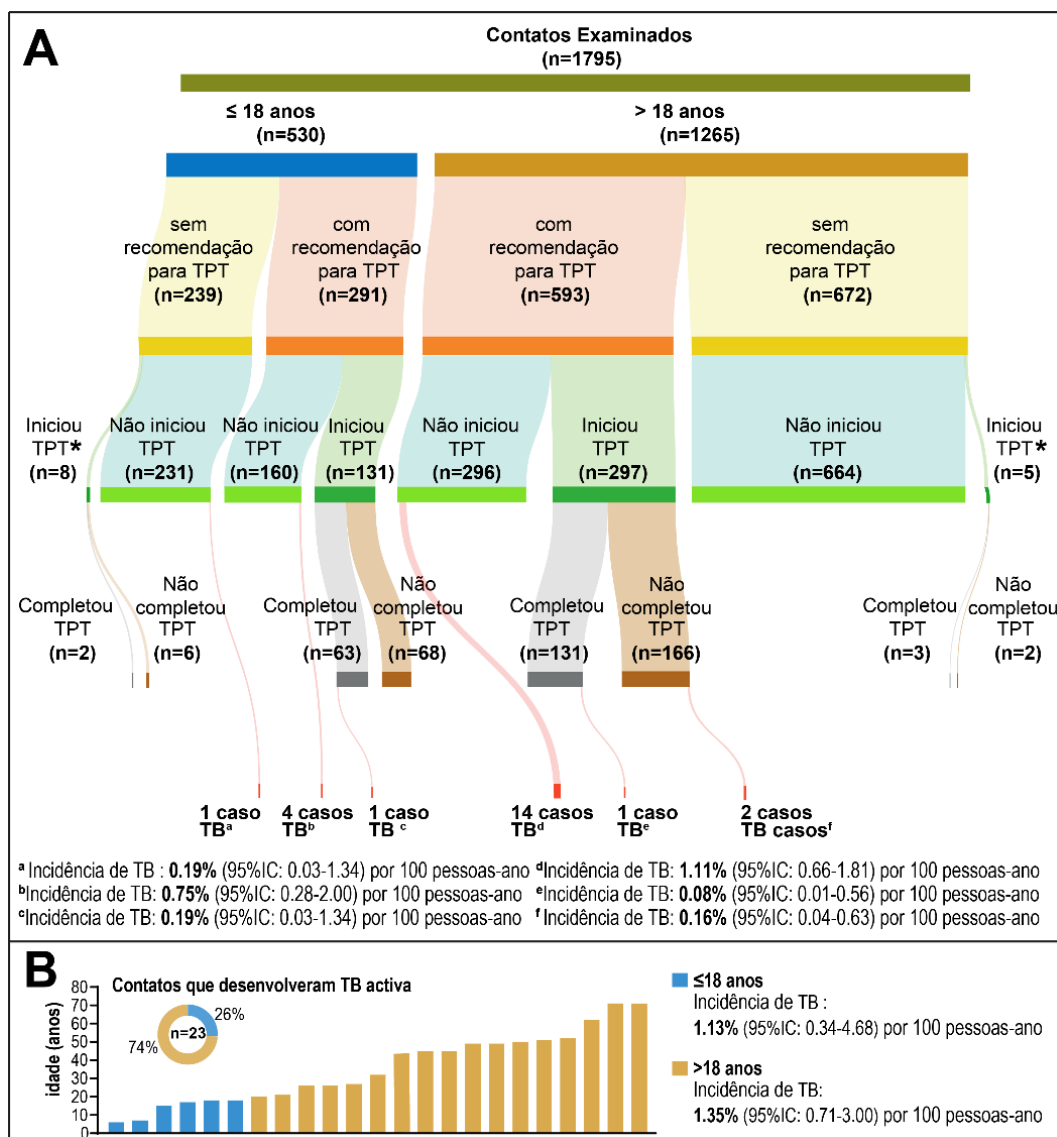
Foi realizada uma análise de cascata de cuidados de ITB na população do estudo estratificada por idade,  $\leq 18$  anos e idade adulta ( $> 18$  anos), considerando a recomendação de tratamento, tratamento iniciado e concluído e desenvolvimento de TB ativa (**Figura 17**). Na população  $\leq 18$  anos de idade, foram avaliados 530 contatos, 291 foram indicados para TPT, mas apenas 131 iniciaram o tratamento (**Figura 17A**). Dos contatos  $\leq 18$  anos que iniciaram o tratamento, 68 não completaram o TPT e apenas 63 completaram o tratamento. Curiosamente, no grupo que concluiu o TPT ( $n = 63$ ), um contato desenvolveu TB ativa incidente (**Figura 17A**). Além disso, entre os 239 contatos sem recomendação de TPT, 8 contatos iniciaram TPT, dos quais 2 concluíram e 6 não concluíram o tratamento (**Figura 17A**). Neste grupo de 239

contatos sem recomendação para TPT, 231 não iniciaram o tratamento e 1 desenvolveu TB ativa (Figura 13A). É importante ressaltar que 26% dos contatos que desenvolveram TB ativa tinham  $\leq 18$  anos e a incidência de TB nesse grupo foi de 1,13% (IC 95%: 0,34-0,68) por 100 pessoas-ano (**Figura 17B**). Dos que desenvolveram TB ativa apenas 2 eram menores que 10 anos.

#### 4.8 TPT em contatos adultos

Estendemos as análises para compreender a dinâmica da cascata de cuidados da ITB para participantes maiores de 18 anos (**Figura 17**). Foram avaliados 1265 adultos, dos quais 593 (45,8%) tinham recomendação para TPT. Curiosamente, dos contatos que tinham uma recomendação para TPT ( $n = 593$ ), aproximadamente metade iniciou a terapia ( $n = 297$ ), e apenas 131 pacientes a completaram. É importante ressaltar que 3 pacientes que iniciaram o TPT, dois com tratamento incompleto e 1 com TPT completo, desenvolveram TB ativa (**Figura 17A**). A outra parcela dos participantes com indicação de TPT que não o realizaram ( $n = 296$ ), 14 desenvolveram TB ativa. Dos contatos sem recomendação formal de tratamento, 5 iniciaram o TPT e, destes, 3 foram submetidos ao tratamento completo. De importância, não houve registro de casos de TB ativa no grupo de indivíduos sem indicação para TPT (**Figura 17A**). Esses resultados destacam aquelas pessoas que tinham uma recomendação para TPT e não o iniciaram, representaram a maior parte dos casos de TB incidentes (**Figura 17A**). Ressalta-se que a incidência de TB ativa em adultos foi de 1,35% (IC 95%: 0,71-3,00) por 100 pessoas-ano, representando 74% do total de contatos que desenvolveram TB ativa na nossa coorte (**Figura 17B**).

**Figura 17** – Recomendação, conclusão do tratamento da ITB e incidência de TB ativa entre os contatos por faixa etária.



Nota: **(A)** Esta figura de Sankey mostra o número de contatos por faixa etária que iniciaram o tratamento e aqueles que o concluíram, de acordo com a categoria de recomendação de TPT e finalmente exibe os contatos próximos da TB ativa desenvolvida. **(B)** O histograma permite identificar a idade dos contatos que desenvolveram TB ativa. Além disso, são descritas a frequência e a incidência de TB em cada faixa etária dos contatos próximos.

\*Por meio do acompanhamento por telefone dos participantes do estudo, fomos informados que 8 contatos do grupo ≤18 anos e 5 contatos do grupo > 18 anos iniciaram TPT sem a recomendação da equipe médica do RePORT-Brasil. O resultado do TPT desses contatos também foi relatado por meio do acompanhamento. Abreviaturas: TB: tuberculose, TPT: tratamento preventivo da tuberculose, 95%IC: Intervalo de Confiança de 95%.

#### 4.9 Características dos participantes segundo perdas na cascata de cuidados do ITB estratificados por faixa etária

Observou-se diferença estatisticamente significativa, quando foram comparadas as características dos contatos perdidos em qualquer estágio da cascata de atenção do ITB, em contraste com aqueles que completaram, com sucesso, a cascata dentro de cada faixa etária (**Tabela 10**). Quanto às características dos casos fontes de TB, observou-se que os casos fontes de TB de contatos <5 anos, que foram perdidos na cascata, relataram uso de drogas ilícitas ( $p=0,029$ ), bem como menor frequência de sudorese noturna na linha de base ( $p=0,018$ ), porém, dos que apresentavam esta sudorese, ela era persistente ( $p=0,025$ ) em comparação com os casos fontes de contatos que completaram a cascata. No grupo de contatos com idade entre 5 e 9 anos, os casos fontes de TB daqueles que se perderam na cascata, tinham faixa etária maior ( $p<0,001$ ), mais frequentemente do sexo feminino ( $p=0,020$ ), menor percentual de indivíduos vivendo com HIV ( $p=0,001$ ), apresentando com maior frequência tosse persistente ( $p=0,027$ ) do que aqueles que completaram a cascata. Os casos fontes de TB de contatos de 10 a 14 anos perdidos na cascata do ITB apresentaram maior proporção de resultados positivos da baciloscopia do escarro ( $p=0,038$ ) e lesões cavitárias pulmonares detectadas por raio-x do tórax ( $p=0,029$ ) do que os casos fontes de contatos que completaram a cascata do ITB. Além disso, os casos fontes de TB de contatos de 15 a 18 anos que descontinuaram a cascata de ITB relataram tabagismo ( $p=0,037$ ), uso de drogas ilícitas ( $p=0,025$ ) e coinfeção do HIV ( $p<0,001$ ) em menor frequência do que os casos de TB de contatos que completaram todas as etapas da cascata. Curiosamente, os casos de TB diretamente ligados aos contatos que perderam a cascata mais comumente relataram tabagismo passivo ( $p=0,001$ ), maior proporção de resultado positivo da baciloscopia do escarro ( $p=0,021$ ), aumento da frequência de cavidades pulmonares ( $p=0,022$ ) e tosse persistente ( $p=0,030$ ) do que os casos fontes de TB de contatos que completaram a cascata de cuidados do ITB (**Tabela 10**).

Quando analisado as perdas nas cascatas de cuidados e as características os casos fontes de TB, constatamos que em crianças menores que 5 anos de idade houve associação estatisticamente significativa entre atraso na triagem para diagnóstico de ITB e perda na cascata assistencial. Outros fatores associados a perdas na cascata



estatisticamente significativa foi ser contato de caso fonte que era fumante passivo (15-18 anos), com baciloscopia positiva ( 10-14 anos e 15-18 anos) e ter cavitação na radiografia do tórax (10-14anos, 15-18anos). Curiosamente estiveram inversamente associado a perda na cascata: contatos de HIV positivo ( 5-9 e 15-18 anos) e uso de drogas ilícitas (<5 anos e 15-18 anos ) (**Figura 18**).

**Tabela 10** - Características dos contatos de TB e seus casos fontes de TB de acordo com a faixa etária e perdas na cascata de cuidados da ITB.

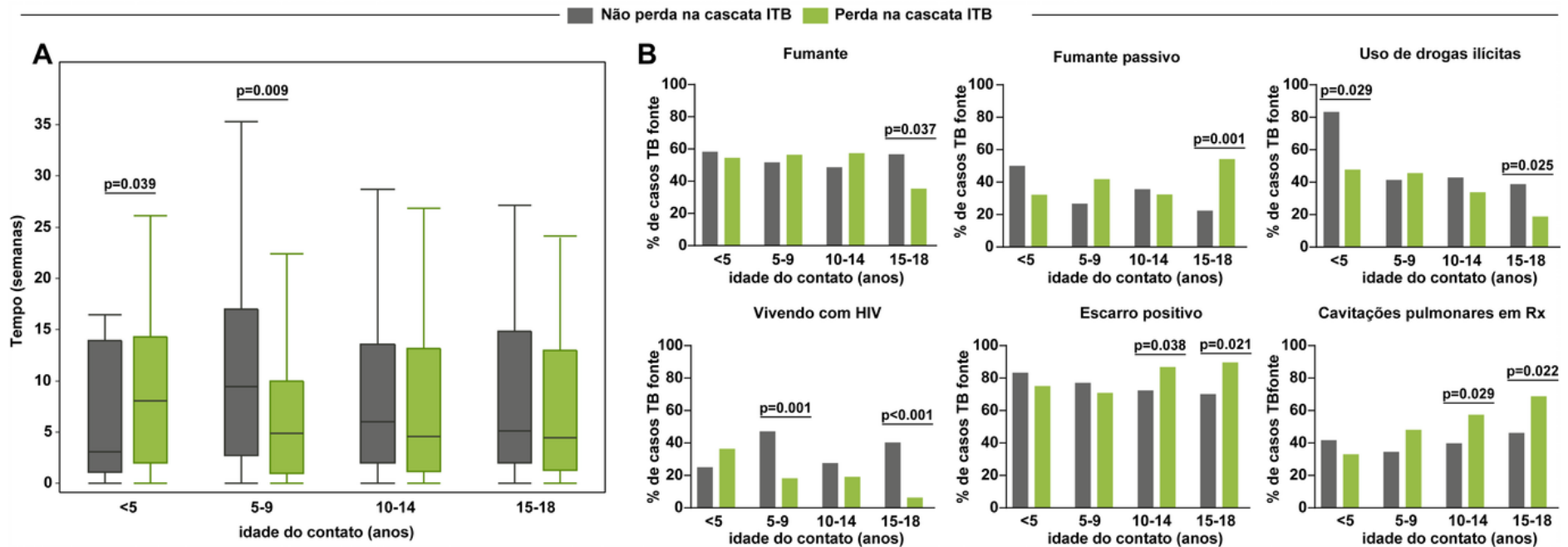
Características dos Contatos de TB	≤5 anos (n=100)			5-9 anos (n=115)			10-14 anos (n=173)			15-18 anos (n=115)		
	Perdas na cascata de ITB	Sem perdas na cascata de ITB	p-valor	Perdas na cascata de ITB	Sem perdas na cascata de ITB	p-valor	Perdas na cascata de ITB	Sem perdas na cascata de ITB	p-valor	Perdas na cascata de ITB	Sem perdas na cascata de ITB	p-valor
<b>Idade – mediana (IQR)</b>	3 (1-4)	3 (1-4)	0.328	7 (6-8)	8 (7-9)	0.870	13 (11-4)	13 (7-14)	0.850	17 (16-18)	17 (16-18)	0.039
<b>Sexo masculino– n. (%)</b>	44 (50.0)	5 (41.7)	0.760	26 (47.3)	50 (57.5)	0.300	36 (52.9)	54 (51.4)	0.877	20 (41.7)	32 (47.8)	0.572
<b>Raça/Etnia – n. (%)</b>			0.347			0.648			0.807			0.583
Branco	24 (27.3)	1 (8.3)		8 (14.8)	19 (21.8)		9 (13.2)	18 (17.1)		6 (12.5)	10 (14.9)	
Preto	6 (6.8)	2 (16.7)		8 (14.8)	8 (9.2)		16 (23.5)	22 (21.0)		16 (33.3)	15 (22.4)	
Asiático	1 (1.1)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
Pardo	57 (64.8)	9 (75.0)		38 (70.4)	60 (69.0)		43 (63.2)	63 (60.0)		25 (52.1)	42 (62.7)	
Indígena	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	2 (1.9)		1 (2.1)	0 (0.0)	
<b>Cicatriz BCG – n. (%)</b>	80 (90.9)	12 (100.0)	0.591	52 (94.5)	83 (95.4)	1	66 (97.1)	99 (94.3)	0.483	47 (97.9)	64 (95.5)	0.639
<b>Infecção por HIV- n. (%)</b>	5 (5.7)	0 (0.0)	1	2 (3.6)	1 (1.1)	0.560	1 (1.5)	0 (0.0)	0.393	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
<b>Tabagismo – n. (%)</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	EM	0 (0.0)	0 (0.0)	EM	0 (0.0)	1 (1.0)	1	6 (12.5)	9 (13.4)	1
<b>Tabagismo passivo – n. (%)</b>	29 (33.3)	5 (41.7)	0.747	18 (33.3)	19 (21.8)	0.168	15 (22.4)	34 (32.4)	0.170	22 (45.8)	19 (28.4)	0.075
<b>Consumo de álcool – n. (%)</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	EM	0 (0.0)	0 (0.0)	EM	3 (4.4)	2 (1.9)	0.383	16 (33.3)	21 (31.3)	0.842
<b>Uso de drogas ilícitas – n. (%)</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	EM	0 (0.0)	0 (0.0)	EM	0 (0.0)	0 (0.0)	EM	6 (12.5)	5 (7.5)	0.522
<b>Renda – n (%)</b>			0.067			0.951			0.601			0.253
Mais de um salário-mínimo	26 (30.6)	2 (16.7)		22 (40.7)	33 (37.9)		22 (33.8)	37 (37.8)		10 (22.2)	21 (33.3)	
Igual ou inferior a um salário-mínimo	33 (38.8)	3 (25.0)		21 (38.9)	38 (43.7)		28 (43.1)	41 (41.8)		17 (37.8)	22 (34.9)	
Sem renda	26 (30.6)	7 (58.3)		11 (20.4)	16 (18.4)		15 (23.1)	20 (20.4)		18 (40.0)	20 (31.7)	
<b>IMC (kg/m2) - mediana (IQR)</b>	16.1 (14.8-18.1)	17.2 (14.8-18.3)	0.277	16.3 (15.3-18.6)	15.5 (14.7-18.1)	0.920	18.5 (16.3-22.2)	18.9 (16.8-22.1)	0.644	20.5 (19.6-23.6)	21 (19.1-24.3)	0.078
<b>Sintomas da TB- n. (%)</b>												
Tosse	11 (15.9)	1 (12.5)	1	3 (8.6)	7 (8.8)	1	2 (3.8)	4 (4.1)	EM	4 (10.5)	2 (3.4)	0.206

Características dos Contatos de TB	Perdas na cascata de ITB	Sem perdas na cascata de ITB	p-valor	Perdas na cascata de ITB	Sem perdas na cascata de ITB	p-valor	Perdas na cascata de ITB	Sem perdas na cascata de ITB	p-valor	Perdas na cascata de ITB	Sem perdas na cascata de ITB	p-valor
Febre	4 (5.8)	0 (0.0)	1	1 (2.9)	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Perda de Peso	0 (0.0)	1 (12.5)	EM	0 (0.0)	2 (2.5)	1	0 (0.0)	1 (1.0)	1	3 (7.9)	3 (5.1)	0.676
Fadiga	0 (0.0)	0 (0.0)	EM	0 (0.0)	1 (1.3)	1	0 (0.0)	7 (7.1)	EM	3 (7.9)	0 (0.0)	0.057
Suores noturnos	0 (0.0)	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	EM	1 (2.6)	1 (1.7)	1
Tinta torácica	1 (1.4)	0 (0.0)	EM	0 (0.0)	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	EM	3 (7.9)	1 (1.7)	0.296
<b>Outras comorbidades: n.</b>	16 (18.2)	5 (41.7)	0.122	16 (29.1)	16 (18.4)	0.153	17 (25.0)	23 (21.9)	0.713	11 (22.9)	9 (13.4)	0.217
Características dos casos de TB	Perdas na cascata de ITB	Sem perdas na cascata de ITB	p-valor	Perdas na cascata de ITB	Sem perdas na cascata de ITB	p-valor	Perdas na cascata de ITB	Sem perdas na cascata de ITB	p-valor	Perdas na cascata de ITB	Sem perdas na cascata de ITB	p-valor
<b>Idade – mediana (IQR)</b>	32 (24-40)	29 (23.5-32)	0.783	33 (24-42)	33 (25-40)	<b>&lt;0.001</b>	36.5 (27-42)	37 (25-45)	0.603	31 (20-41.5)	38 (27-42)	0.464
<b>Masculino – n. (%)</b>	49 (55.7)	7 (58.3)	1	28 (50.9)	62 (71.3)	<b>0.020</b>	35 (51.5)	64 (61.0)	0.271	27 (56.3)	47 (70.1)	0.167
<b>Raça/Etnia – n. (%)</b>			0.749			0.061			0.098			0.405
Branco	8 (9.2)	1 (8.3)		7 (13.0)	6 (7.1)		10 (14.7)	13 (12.6)		8 (16.7)	6 (9.0)	
Preto	16 (18.4)	3 (25.0)		10 (18.5)	8 (9.4)		16 (23.5)	14 (13.6)		14 (29.2)	20 (29.9)	
Asiático	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)		1 (1.5)	0 (0.0)		0 (0.0)	1 (1.5)	
Pardo	63 (72.4)	8 (66.7)		36 (66.7)	71 (83.5)		41 (60.3)	73 (70.9)		24 (50.0)	38 (56.7)	
Indígena	0 (0.0)	0 (0.0)		1 (1.9)	0 (0.0)		0 (0.0)	3 (2.9)		2 (4.2)	2 (3.0)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>) mediana (IQR)</b>	19.7 (17.5-21.7)	18.3 (14.8-21)	0.592	19.9 (18.3-22)	20.4 (18.4-22)	0.069	20.5 (18.1-24.3)	20.8 (18.7-22.8)	0.621	19.8 (18.3-23.1)	21.7 (19.6-23)	0.675
<b>Renda – n (%)</b>			0.723			0.404			0.070			0.457
Mais de um salário-mínimo	26 (29.9)	3 (27.3)		17 (31.5)	34 (39.5)		24 (37.5)	33 (32.7)		13 (27.1)	30 (46.2)	
Igual ou inferior a um salário-mínimo	30 (34.5)	5 (45.5)		24 (44.4)	20 (23.3)		29 (45.3)	36 (35.6)		23 (47.9)	18 (27.7)	
Sem renda	31 (35.6)	3 (27.3)		13 (24.1)	32 (37.2)		11 (17.2)	32 (31.7)		12 (25.0)	17 (26.2)	
<b>Tabagismo – n. (%)</b>	48 (54.5)	7 (58.3)	1	31 (56.4)	45 (51.7)	0.609	39 (57.4)	51 (48.6)	0.279	17 (35.4)	38 (56.7)	<b>0.037</b>
<b>Tabagismo passivo – n. (%)</b>	28 (32.2)	6 (50.0)	0.330	23 (41.8)	23 (26.7)	0.609	22 (32.4)	37 (35.6)	0.743	26 (54.2)	15 (22.4)	<b>0.001</b>
<b>Consumo de álcool – n. (%)</b>	70 (79.5)	10 (83.3)	1	42 (76.4)	78 (89.7)	0.055	56 (82.4)	84 (80.0)	0.843	37 (77.1)	57 (85.1)	0.331

Características dos casos de TB	Perdas na cascata de ITB	Sem perdas na cascata de ITB	p-valor	Perdas na cascata de ITB	Sem perdas na cascata de ITB	p-valor	Perdas na cascata de ITB	Sem perdas na cascata de ITB	p-valor	Perdas na cascata de ITB	Sem perdas na cascata de ITB	p-valor
<b>Uso de drogas ilícitas – n. (%)</b>	42 (47.7)	10 (83.3)	<b>0.029</b>	25 (45.5)	36 (41.4)	0.728	23 (33.8)	45 (42.9)	0.267	9 (18.8)	26 (38.8)	<b>0.025</b>
<b>Infecção pelo HIV – n. (%)</b>	32 (36.4)	3 (25.0)	0.533	10 (18.2)	41 (47.1)	<b>0.001</b>	13 (19.1)	29 (27.6)	0.276	3 (6.3)	27 (40.3)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Estado de disglucemia – n. (%)</b>			0.779			0.708			0.936			0.084
Diabetes	30 (34.1)	4 (33.3)		21 (38.2)	27 (31.0)		24 (35.3)	27 (25.7)		8 (16.7)	23 (34.3)	
Pré-diabetes	34 (38.6)	4 (33.3)		12 (21.8)	36 (41.4)		20 (29.4)	52 (49.5)		22 (45.8)	24 (35.8)	
Normoglicemia	24 (27.3)	4 (33.3)		22 (40.0)	24 (27.6)		24 (35.3)	26 (24.8)		18 (37.5)	20 (29.9)	
<b>AFB positivo – n. (%)</b>	66 (75.0)	10 (83.3)	0.725	39 (70.9)	67 (77.0)	0.434	59 (86.8)	76 (72.4)	<b>0.038</b>	43 (89.6)	47 (70.1)	<b>0.021</b>
<b>Cavidades no raio-X do tórax- n. (%)</b>	29 (33.0)	5 (41.7)	0.536	26 (48.1)	30 (34.5)	0.115	39 (57.4)	41 (39.8)	<b>0.029</b>	33 (68.8)	30 (46.2)	<b>0.022</b>
<b>TSD – n. (%)</b>			0.347			0.279			0.315			0.100
Sensível	81 (92.0)	12 (100.0)		50 (90.9)	73 (83.9)		60 (88.2)	85 (82.5)		46 (95.8)	55 (87.3)	
Resistência Rifampicina/Isoniazida	2 (2.3)	0 (0.0)		0 (0.0)	1 (1.1)		2 (2.9)	4 (3.9)		1 (2.1)	2 (3.2)	
Resistência à rifampicina	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
Resistência isoniazida	5 (5.7)	0 (0.0)		5 (9.1)	13 (14.9)		6 (8.8)	14 (13.6)		1 (2.1)	6 (9.5)	
<b>Sintomas da TB- n. (%)</b>												
Tosse	80 (90.9)	12 (100.0)	0.591	50 (90.9)	81 (93.1)	0.750	63 (92.6)	102 (97.1)	0.266	48 (100.0)	63 (94.0)	0.139
Febre	69 (78.4)	12 (100.0)	0.116	44 (80.0)	73 (83.9)	0.652	56 (82.4)	84 (80.0)	0.843	42 (87.5)	52 (77.6)	0.224
Perda de Peso	80 (92.0)	12 (100.0)	0.593	50 (92.6)	81 (93.1)	1	59 (88.1)	96 (91.4)	0.601	41 (85.4)	62 (92.5)	0.234
Fadiga	78 (88.6)	11 (91.7)	1	48 (87.3)	75 (86.2)	1	54 (79.4)	82 (78.1)	1	40 (83.3)	57 (85.1)	0.801
Suores noturnos	60 (68.2)	12 (100.0)	<b>0.018</b>	35 (63.6)	64 (73.6)	0.261	48 (71.6)	70 (66.7)	0.614	38 (79.2)	50 (74.6)	0.658
Dor torácica	66 (75.0)	11 (91.7)	0.286	42 (76.4)	61 (70.1)	0.447	47 (69.1)	68 (64.8)	0.622	35 (72.9)	48 (71.6)	1
<b>Persistência dos sintomas: n. (%)</b>												
Tosse	18 (22.5)	1 (8.3)	0.448	20 (40.0)	17 (21.0)	<b>0.027</b>	27 (42.9)	27 (26.5)	0.040	24 (50.0)	18 (28.6)	<b>0.030</b>
Febre	1 (100.0)	0 (0.0)	EM	3 (100.0)	2 (100.0)	1	4 (100.0)	2 (100.0)	EM	2 (100.0)	2 (100.0)	NA
Perda de Peso	5 (5.7)	0 (0.0)	1	4 (7.3)	7 (8.0)	1	3 (4.4)	12 (11.4)	0.166	2 (4.2)	5 (7.5)	0.697
Fadiga	14 (20.3)	1 (10.0)	0.677	12 (25.0)	23 (30.3)	0.547	14 (23.0)	23 (25.0)	0.848	7 (18.4)	19 (31.7)	0.167
Suores noturnos	49 (55.7)	11 (91.7)	<b>0.025</b>	30 (54.5)	50 (57.5)	0.862	43 (63.2)	51 (48.6)	0.063	30 (62.5)	41 (61.2)	1
Dor torácica	8 (11.6)	0 (0.0)	0.586	9 (18.8)	7 (9.2)	0.169	9 (14.8)	13 (14.1)	1	5 (13.2)	7 (11.7)	1

Nota: Os dados representam n. (%), exceto a idade e o IMC, que é apresentado como faixa mediana e interquartil (IQR). As variáveis contínuas foram comparadas utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis e variáveis categóricas utilizando o teste Qui-quadrado de Pearson. Categorias etárias: com base no estudo anterior (71). *Definição de consumo de álcool*: Passado ou atual qualquer consumo de álcool. *Definição de tabagismo passivo*: Viver com alguém que fuma. *Definição do uso de drogas ilícitas*: Uso de drogas ilícitas passadas ou atuais (maconha, cocaína, heroína ou crack). *Definição de persistência dos sintomas*: Pacientes que na entrevista de avaliação inicial (mês 0) relataram o sintoma indicaram sintoma e na avaliação da visita 2 (mês 2) ainda relataram ter esse sintoma. *Definição da etnia Pardo*: mistura de europeu, negro e ameríndio. Outras comorbidades: incluem câncer, doença renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, enfisema, alergias e asma. Valores P marcados com ousadia indicam significância estatística. Abreviaturas: TB: tuberculose, n: número, IMC: Índice de Massa Corporal, AFB: bacilos ácido-rápido, Teste de suscetibilidade de drogas: DST, BCG: Bacille Calmette-Guérin, NA: Não aplicável.

**Figura 18 -** Características da população de estudo por perdas na cascata de cuidados da ITB.



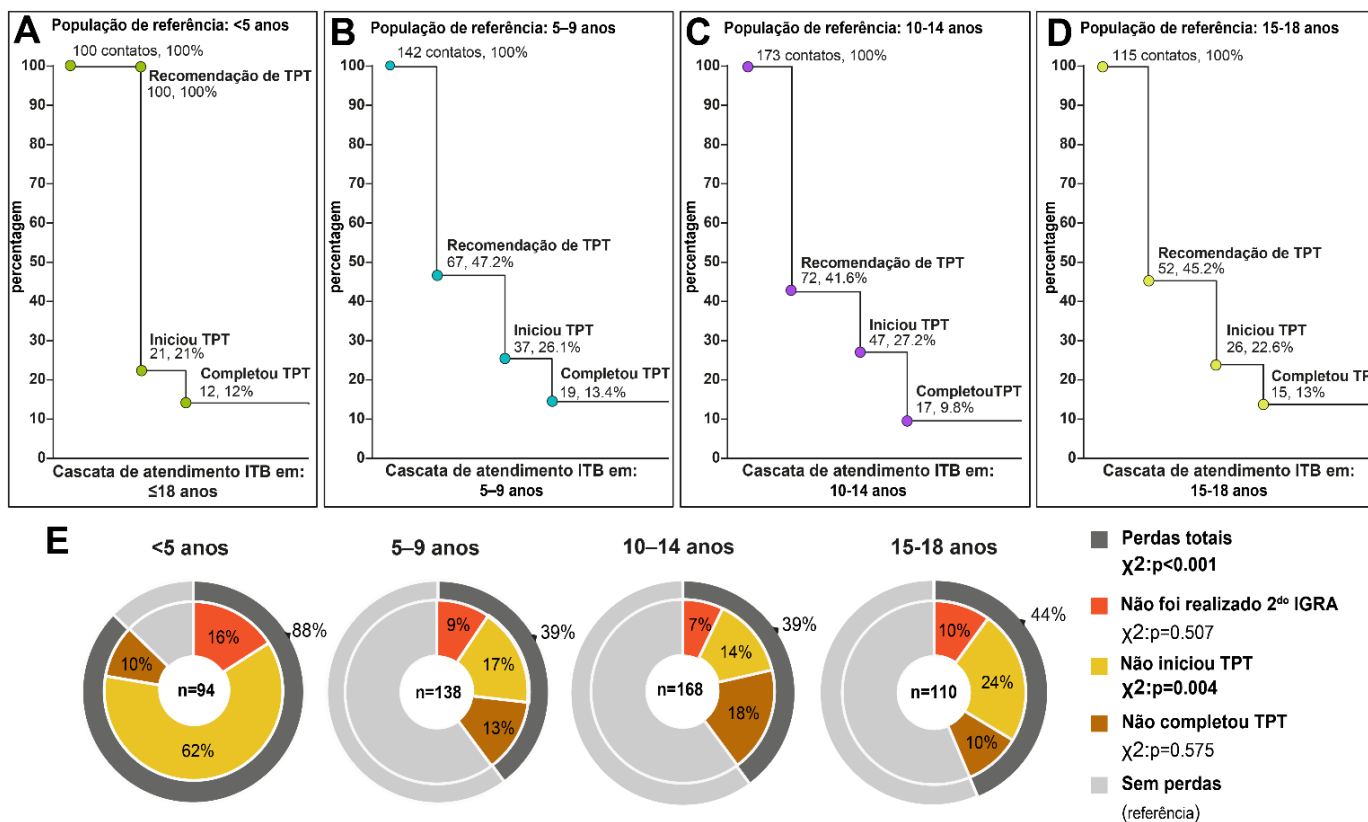
Nota: **(A)** Caixa representando a frequência de contatos de TB entre o tempo (por semana) a partir da visita 1 do caso fonte de TB e visita 1 (linha de base) do contato. Os grupos foram comparados utilizando-se o teste Kruskal-Wallis com as múltiplas comparações de Dunn **(B)** Barras que representam características do caso fonte de TB, como tabagismo, tabagismo passivo, droga ilícita, infecção pelo HIV, escarro positivo e cavitação no raio-X do tórax por faixas etárias de contatos. Os grupos foram comparados usando o teste exato de Fisher (comparações 2x2) ou o teste Qui-quadrado de Pearson. Apenas comparações com valores p significativos são exibidas.

### 5.7 Cascata de cuidados da ITB em contatos de casos de TB por faixa etária

Em seguida, examinamos as perdas em cada etapa da cascata de cuidados da ITB segundo a faixa etária na coorte de contatos do estudo (**Figura 19**). Foi recomendado o TPT para 100% das crianças <5 anos de idade, porém, surpreendentemente apenas 21% delas o iniciaram, sendo nesta fase, a maior perda (79%) e notadamente também foi a maior perda entre as cascatas das quatro faixas etárias. Além disso, no grupo de crianças <5 anos, apenas 12% concluíram o TPT (**Figura 19A**). As faixas etárias de 5-9 anos e 15-18 anos apresentaram percentuais semelhantes de contatos com recomendação de TPT (47,2% e 45,2%, respectivamente). O grupo com idade entre 10-14 anos apresentou menor percentual de contatos com a recomendação de TPT (41,6%). A etapa de iniciar o TPT quando recomendado, foi semelhante nas faixas etárias de 5-9 anos e 10-14 anos com percentuais de 26,1% e 27,2%, respectivamente. Entre 15-18 anos, apenas 22,6% dos contatos, iniciou o TPT, quando recomendado (**Figura 19A, 19B, 19C e 19D**). A avaliação da última etapa da cascata assistencial revelou que a menor proporção de contatos que completaram o TPT foi a faixa etária de 10-14 anos (9,8%), seguida pelos grupos de <5 anos (12%), 15-18 anos (13%) e 5-9 anos (13,4%) (**Figura 19A, 19B, 19C e 19D**).

Considerando os percentuais de perdas em cada etapa da cascata de cuidados da ITB, avaliamos os tipos de perdas em cada faixa etária. Constatamos que a perda total é significativamente maior (88%) no grupo de crianças menores de 5 anos em comparação com os grupos de 5-9 anos (39%), 10-14 anos (39%) e 15-18 anos (44%) ( $\chi^2 p < 0,001$ ) (**Figura 19E**). Além disso, no grupo <5 anos, 62% não iniciaram o TPT recomendado, proporção significativamente maior entre as quatro faixas etárias ( $\chi^2 p = 0,004$ ) (**Figura 19E**). Contatos < 5 anos mais frequentemente, não realizaram um segundo teste de IGRA (quando indicado) (16%) ( $\chi^2 p = 0,507$ ). O grupo de 10 a 14 anos apresentou uma proporção ligeiramente maior de contatos que não completaram o TPT iniciado (18%), mas sem significância estatística ( $\chi^2 p = 0,575$ ).

**Figura 19** - Cascata no cuidado da ITB em contatos de casos de TB e tipo de perdas na cascata de cuidados do ITB segundo a faixa etária.



Nota: Perdas e abandonos em cada etapa da cascata de atendimento do ITB em  $\leq 18$  anos, os percentuais foram calculados entre o número de contatos inicialmente identificados em (A) <5 anos (B) 5-9 anos (C) 10-14 anos e (D) 15-18 anos. Os percentuais foram calculados entre o número de contatos inicialmente identificados. (E) Distribuição do tipo de perdas na cascata de cuidados do ITB (%) por faixas etárias. As comparações das frequências de resultados do IGRA (%) entre os tipos de perdas foram feitas com o teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ). Abreviaturas: TB: tuberculose, TPT: Tratamento preventivo da tuberculose, IGRA: Ensaio de Liberação De Interferon-Gama.

#### 4.8 Cascata de cuidados da ITB em contatos de casos de TB ≤ 18 anos

Em seguida, concatenamos todos os contatos ≤ 18 anos em um único grupo de análise estratificados, de acordo com a ocorrência de perdas em qualquer estágio da cascata de atendimento da ITB. As perdas ocorreram, principalmente, em indivíduos mais jovens (mediana: 7,9; IQR:3.7-13.8,  $p < 0.001$ ), e naqueles que vivem com HIV (3,1%,  $p = 0,018$ ) (**Tabela 11**). Além disso, os casos fontes de TB dos contatos que foram perdas na cascata, foram menos frequentemente diagnosticados com HIV (22,4%,  $p < 0,001$ ), e apresentaram-se mais comumente com lesões cavitárias pulmonares (49.2%,  $p < 0,001$ ) e tosse persistente (36,9%,  $p < 0,003$ ) (**Tabela 11**) que os casos fontes dos participantes que completaram a cascata. Chama a atenção que, as perdas de seguimento dos contatos foram maiores quando o caso fonte tinha renda igual ou inferior a um salário-mínimo (41.9%,  $p = 0,019$ ) (**Tabela 11**).

**Tabela 11** - Características dos contatos ≤ 18 anos de acordo com perdas e sem perdas na cascata de cuidados da ITB.

Características	Perdas na cascata ITB (n=259)	Sem perdas na cascata do ITB (n=271)	p-valor
<b>Características dos Contatos de TB</b>			
<b>Idade – mediana (IQR)</b>	7. 9 (3.7-13.8)	11. 8 (8.5-14. 5)	<b>&lt;0. 001</b>
<b>Sexo – n. (%)</b>	126 (48. 6)	141 (52. 0)	0. 487
<b>Raça/Etnia – n. (%)</b>			0.765
Branco	47 (18. 2)	48 (17. 7)	
Preto	46 (17. 8)	47 (17. 3)	
Asiático	1 (0. 4)	0 (0. 0)	
Pardo	163 (63. 2)	174 (64. 2)	
Indígena	1 (0. 4)	2 (0. 7)	
<b>Cicatriz BCG – n. (%)</b>	245 (94. 6)	258 (95. 2)	0. 844
<b>Infecção por HIV- n.</b>	8 (3. 1)	1 (0. 4)	<b>0. 018</b>
<b>Tabagismo – n. (%)</b>	7 (2. 7)	10 (3. 7)	0. 625
<b>Tabagismo passivo – n. (%)</b>	84 (32. 8)	77 (28. 4)	0. 298
<b>Consumo de álcool – n. (%)</b>	22 (8. 5)	23 (8. 5)	1
<b>Uso de drogas ilícitas – n. (%)</b>	6 (2. 3)	5 (1. 8)	0. 768



**Tabela 11 - Características dos contatos ≤ 18 anos de acordo com perdas e sem perdas na cascata de cuidados da ITB. (Continuação)**

<b>Características</b>	<b>Perdas na cascata ITB (n=259)</b>	<b>Sem perdas na cascata do ITB (n=271)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Características dos Contatos de TB</b>			
<b>Renda – n (%)</b>		(n=271)	0. 269
Mais de um salário-mínimo	80 (32. 1)	93 (35. 8)	
Igual ou inferior a um salário-mínimo	99 (39. 8)	104 (40. 0)	
Sem renda	70 (28. 1)	63 (24. 2)	
<b>IMC (kg/m2) mediana (IQR)</b>	17. 5 (15.6-21.1)	18. 4 (15.7-21.4)	0. 137
<b>Sintomas da TB- n. (%)</b>			
Tosse	20 (10. 3)	14 (5. 7)	0. 104
Febre	5 (2. 6)	1 (0. 4)	0. 092
Perda de Peso	3 (1. 5)	7 (2. 9)	0. 523
Fadiga	3 (1. 5)	8 (3. 3)	0. 360
Suores noturnos	1 (0. 5)	2 (0. 8)	0. 054
Tinta torácica	4 (2. 1)	2 (0. 8)	0. 413
<b>Imunoterapia- n.</b>	3 (1. 2)	0 (0. 0)	EM
<b>Outras comorbidades:</b>	60 (23. 2)	53 (19. 6)	0. 340
<b>Características</b>	<b>Perdas</b>	<b>Sem perdas</b>	<b>p-valor</b>
<b>Características dos casos de TB</b>			
<b>Idade – mediana (IQR)</b>	33. 0 (24-42)	35. 0 (25.0-41. 0)	0. 283
<b>Masculino – n. (%)</b>	139 (53. 7)	180 (66. 4)	<b>0. 003</b>
<b>Raça/Etnia – n. (%)</b>			<b>0.046</b>
Branco	33 (12. 8)	26 (9. 7)	
Preto	56 (21. 8)	45 (16. 9)	
Asiático	1 (0. 4)	1 (0. 4)	
Pardo	164 (63. 8)	190 (71. 2)	
Indígena	3 (1. 2)	5 (1. 9)	
<b>IMC (kg/m2) mediana (IQR)</b>	19. 9 (18. 1-22. 8)	20. 6 (18.8-22. 5)	0. 112
<b>Renda – n (%)</b>			<b>0. 019</b>
Mais de um salário-mínimo	80 (31. 6)	100 (38. 0)	
Igual ou inferior a um salário-mínimo	106 (41. 9)	79 (30. 0)	
Sem renda	67 (26. 5)	84 (31. 9)	
<b>Tabagismo – n. (%)</b>	135 (52. 1)	141 (52. 0)	1
<b>Tabagismo passivo – n. (%)</b>	99 (38. 4)	81 (30. 1)	0. 054
<b>Consumo de álcool – n. (%)</b>	205 (79. 2)	229 (84. 5)	0. 115
<b>Uso de drogas ilícitas – n. (%)</b>	99 (38. 2)	117 (43. 2)	0. 252
<b>Infecção pelo HIV – n. (%)</b>	58 (22. 4)	100 (36. 9)	<b>&lt;0. 001</b>
<b>Estado de disglucemia – n. (%)</b>			0. 508

**Tabela 11** - Características dos contatos ≤ 18 anos de acordo com perdas e sem perdas na cascata de cuidados da ITB. (Continuação)

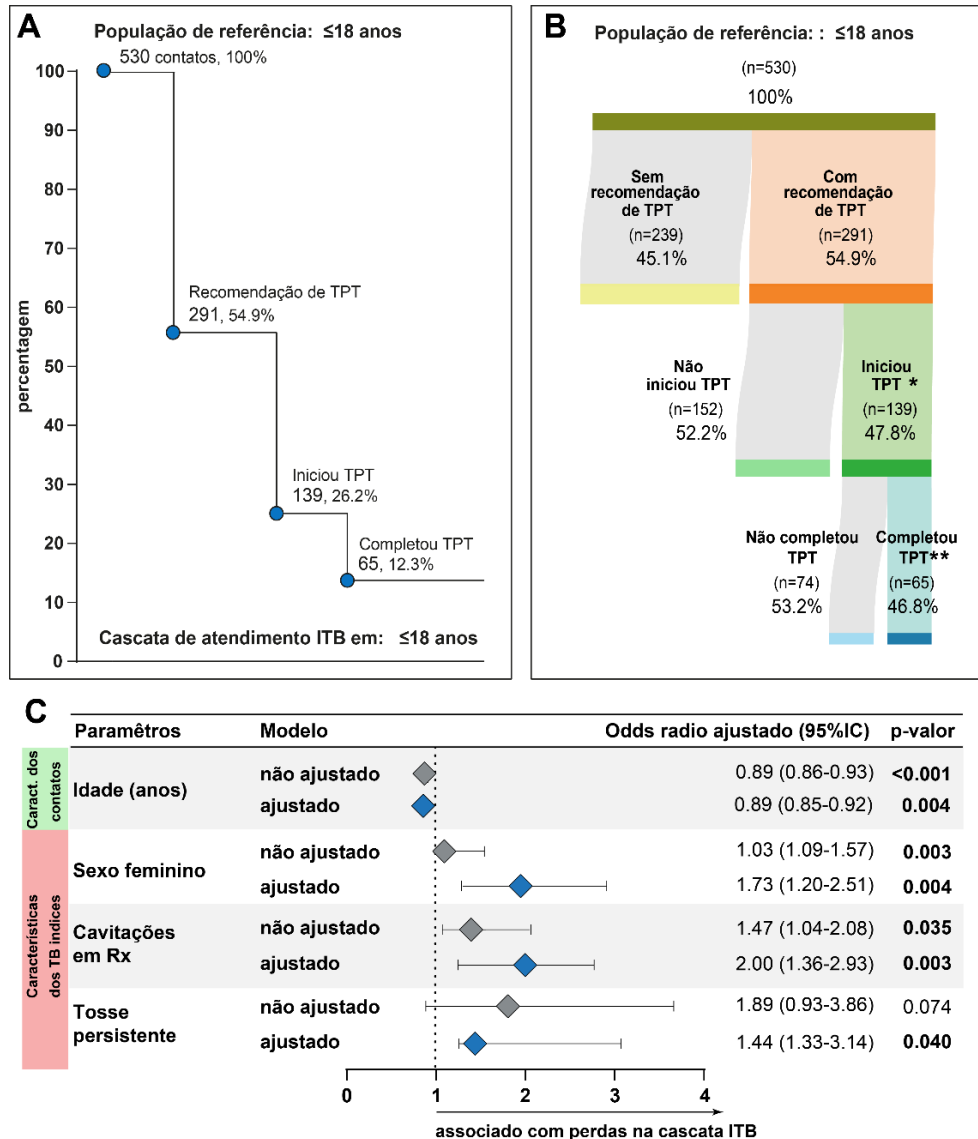
Características	Perdas	Sem perdas	p-valor
<b>Características dos casos de TB</b>			
Diabetes	83 (32. 0)	81 (29. 9)	
Pré-diabetes	88 (34. 0)	116 (42. 8)	
Normoglicemia	88 (34. 0)	74 (27. 3)	
<b>AFB positivo – n. (%)</b>	52 (20. 1)	71 (26. 2)	0. 100
<b>Cavidades no raio-X do tórax- n. (%)</b>	127 (49. 2)	106 (39. 7)	<b>&lt;0. 001</b>
<b>TSD – n. (%)</b>			<b>0. 018</b>
Sensível	237 (91. 5)	225 (84. 9)	
Resistência Rifampicina/Isoniazida	5 (1. 9)	7 (2. 6)	
Resistência à rifampicina	0 (0. 0)	0 (0. 0)	
Resistência isoniazida	17 (6. 6)	33 (12. 5)	
<b>Sintomas da TB- n. (%)</b>			
Tosse	241 (93. 1)	258 (95. 2)	0. 355
Febre	211 (81. 5)	221 (81. 5)	1
Perda de Peso	230 (89. 8)	251 (92. 6)	0. 282
Fadiga	220 (84. 9)	225 (83. 0)	0. 556
Suores noturnos	181 (70. 2)	196 (72. 3)	0. 631
Dor torácica	190 (73. 4)	188 (69. 4)	0. 337
<b>Persistência dos sintomas: n. (%)</b>			
Tosse	89 (36. 9)	63 (24. 4)	<b>0. 003</b>
Febre	10 (3. 9)	6 (2. 1)	0. 234
Perda de Peso	14 (5. 4)	24 (8. 9)	0. 133
Fadiga	47 (21. 8)	66 (27. 7)	0. 158
Suores noturnos	152 (58. 7)	153 (56. 5)	0. 660
Dor torácica	31 (14. 4)	27 (11. 3)	0. 399

Nota: Os dados representam no. (%), exceto a idade e o IMC, que é apresentado como faixa mediana e interquartil (IQR). As variáveis contínuas foram comparadas utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis e variáveis categóricas utilizando o teste Qui-quadrado de Pearson. Contatos que não realizaram o 2º IGRA foram excluídos. *Definição de consumo de álcool*: Passado ou atual qualquer consumo de álcool. *Definição de tabagismo passivo*: Viver com alguém que fuma. *Definição do uso de drogas ilícitas*: Uso de drogas ilícitas passadas ou atuais (maconha, cocaína, heroína ou crack). *Definição de persistência dos sintomas*: Pacientes que na entrevista de avaliação inicial (mês 0) relataram sintoma indicado indicaram sintoma e na avaliação da visita 2 (mês 2) ainda relataram ter esse sintoma. *Definição da etnia Pardo*: mistura de europeu, negro e ameríndio. Outras comorbidades: incluem câncer, doença renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, alergias e asma. Valores P marcados com negrito indicam significância estatística. Abreviaturas: TB: tuberculose, IMC: Índice de Massa Corporal, AFB: baciloscopia positiva, TSD: Teste de suscetibilidade de drogas, BCG: Bacille Calmette-Guérin, IGRA: Ensaio de Liberação Interferon-Gamma, NA: Não aplicável, n: número.

Um estudo prévio do nosso grupo, incluindo toda a coorte de contatos com TB do RePORT-Brasil, que incluiu a população adulta, descobriu que há muitas perdas na cascata da ITB em todas as etapas (58). Aqui, restringimos as análises para avaliar o perfil dessa cascata em pessoas com < 18 anos. Primeiro, foram incluídos os 530 pacientes  $\leq$  18 anos de idade, observamos que 291 contatos (54,9%) tinham recomendação para TPT. Destes 139 (26,2%) iniciou o tratamento e apenas 65 (12,3%) o completaram (**Figura 20A**). Quando projetamos a cascata de acordo com a recomendação para receber o TPT, 139 (47,8%) iniciaram o TPT e 65 (46,8%) o completaram (**Figura 20B**).

Para descrever os fatores independentes associados às perdas globais na cascata de cuidados da ITB, foram realizadas análises de regressão logística de fatores clínicos e sociodemográficos estratificados por faixa etária. Verificou-se que a idade mais jovem foi significativamente associada à perda na cascata de ITB (aumento por 1 ano de idade; aOR:0.89; IC95%:0,85-0,92;  $p=0,004$ ) (**Figura 20C**). Além disso, quando as características dos casos fontes de TB foram comparadas, verificou-se que o sexo feminino (aOR:1,73; IC95%:1.20-2,51;  $p=0,004$ ), ter lesões cavitárias pulmonares (aOR:2,00; IC95%:1,36-2,96;  $p=0,003$ ) e apresentar tosse persistente (aOR:1,44; IC95%:1.33-3.14;  $p=0,040$ ) foram todos fatores independentes associados a maior chance de perdas na cascata da ITB (**Figura 20C**).

**Figura 20** - Cascata de cuidados na ITB em contatos de casos de TB e fatores associados a perdas na cascata de ITB em contatos  $\leq 18$  anos.



Nota: **(A)** Perdas e abandonos em cada etapa da cascata de cuidados da ITB em  $\leq 18$  anos, os percentuais foram calculados entre o número de contatos inicialmente identificados **(B)** O diagrama Sankey apresenta o número de contatos que iniciaram o tratamento e aqueles que concluíram o tratamento de acordo com a categoria de recomendação TPT. **(C)** Análise generalizada das equações para avaliar a associação entre características epidemiológicas e clínicas e perdas na cascata de cuidados do ITB em  $\leq 18$  anos. A população do estudo foi estratificada de acordo com TPT completo na cascata do ITB (variáveis incluídas no modelo ajustado: idade (anos), sexo (mulher), cavitações no raio-X do tórax apresentaram valores p univariados  $\leq 0.2$  (Ver **Tabela 11** para detalhes). Valores p-significantes são mostrados em fonte tipo negrito. \* Esse grupo também inclui 8 contatos no grupo  $\leq 18$  anos que iniciaram o TPT sem recomendação da equipe médica do RePORT-Brasil. \*\*Este grupo inclui os 2 contatos ( $\leq 18$  anos) que iniciaram o TPT sem a recomendação da equipe médica do RePORT-Brasil. Abreviaturas: TB: tuberculose, TPT: Tratamento preventivo da tuberculose.

## 5 DISCUSSÃO

A investigação de contatos próximos é uma importante estratégia para a busca ativa de novos casos de ITB e TB ativa, que visa reduzir o risco de progressão da doença e diminuir a transmissão do Mtb. Nesse contexto, entender os fatores determinantes da ITB e das perdas na cascata de cuidados nos contatos de pessoas com TB ativa, é fundamental para otimizar as estratégias de rastreamento, acompanhamento, tratamento e prognóstico de indivíduos expostos à TB.

Em nossa coorte de contatos de casos fontes de TB pulmonar, avaliamos os determinantes da ITB e as perdas na cascata de atendimento em crianças e adolescentes, comparando-as com os adultos. No nosso manuscrito intitulado *Mycobacterium Tuberculosis Infection Among Children and Adolescent Contacts of Pulmonary Tuberculosis Cases in Brazil*, demonstramos que quanto maior a idade dos contatos menores de 18 anos, à exposição ao caso de TB, que apresentasse tosse persistente, baciloscopia positiva e presença de cavitação na radiografia torácica maior a chance de ITB. Esses achados diferem, quanto à idade do contato, de uma revisão sistemática recente e metanálise individual-participante, onde identificou-se que crianças menores de 4 anos com contato domiciliar, apresentavam maior risco em comparação com crianças de 10 a 14 anos (razão ORs = 2,24, IC 95%: 1,43-3,51)(77). No entanto, essa diferença pode ser atribuída ao fato de termos utilizado apenas o IGRA para o diagnóstico de ITB, o que pode ter resultado na perda do diagnóstico na faixa etária menor de 5 anos, cujo percentual de resultados IGRA indeterminados foi maior. Outro fator que também poderia explicar estas diferenças, é a perda significativa na nossa cascata de cuidados em menores de cinco anos de idade, chegando a 88%, sendo mais importante nas etapas iniciais da cascata. Contudo, nossos achados foram semelhantes aos desta mesma revisão sistemática com metanálise, quanto ao status de escarro do caso (baciloscopia positiva) do caso fonte (razão ORs = 5,45, IC 95%: 3,43-8,64) (77). Caso fonte de TB com cavitação na radiografia de tórax e baciloscopia positiva são fatores que sabidamente aumentam a chance de transmissão da TB, uma vez que as lesões cavitárias apresentam maior quantidade de bacilos do que as lesões pulmonares nodulares. O doente com baciloscopia positiva elimina mais de 5.000 bacilos por ml de escarro, e estima-se que possa infectar de 10 a 15 pessoas em um ano caso não seja tratado (1,78). As

características dos casos fontes de TB, de contatos menores que 18 anos, como o aumento da idade e ser do sexo masculino foram inversamente associados com a chance de um resultado positivo IGRA, em contatos no início do estudo. Aventamos que possivelmente estes casos fontes, não eram os cuidadores diretos principais das crianças expostas do estudo. Contudo, não podemos confirmar esta possibilidade, já que não avaliamos neste estudo, a relação parental e intensidade de contato entre o caso fonte e os expostos. Na população de contatos adultos, encontramos que ser contato de caso fonte com diagnóstico de diabetes, foi associada a maior chance de conversão IGRA. A associação entre diabetes e TB é objeto de inúmeros estudos, sendo esta associação relacionada apresentação clínica grave da TB (79) e incremento da carga bacteriana no escarro (80). Além disso, o diabetes foi associado a um risco aumentado de desfechos desfavoráveis de tratamento (falha, recorrência e morte), assim como de mortalidade avaliada individualmente, em pacientes com tuberculose pulmonar (81). Todos esses achados reforçam a possibilidade de que o caso fonte, portador de diabetes, tem maior probabilidade de eliminar mais bacilos através do seu escarro e, conseqüentemente maior chance de contaminar seus contatos.

Até o momento, ainda não existe um teste padrão ouro para o diagnóstico de ITB. Os métodos atualmente validados e recomendados na prática clínica são o TST e o IGRA (46). Esses métodos avaliam a resposta do indivíduo à exposição a antígenos micobacterianos, mas não são capazes de prever a evolução ou diferenciar as formas latente e ativa da TB (73). Em nossa coorte, utilizamos o IGRA, uma vez que o TST não estava disponível em várias regiões do país, durante o período do estudo. O IGRA avalia esta resposta imune anti-Mtb in vitro medindo IFN- $\gamma$  liberado de linfócitos T estimulados por antígenos Mtb específicos, superando as principais limitações do TST (isto é, reação cruzada com vacinação BCG e infecção por micobactéria não TB), com especificidade aprimorada (73, 82). Grinsdale et al. (83) relataram a triagem de mais de 1.000 crianças avaliadas pelo Departamento de Saúde Pública de São Francisco usando o IGRA (QFT-TB Gold). Eles descreveram um percentual de 100% para o teste IGRA como preditor negativo, com base no fato de que nenhum caso de TB ativa ocorreu durante um tempo médio de observação entre pacientes com IGRA negativo (83). Para nosso estudo utilizamos o QFT-TB Gold in Tube e QFT-TB Gold Plus, este último, tem uma sensibilidade de 54,5% a 87,3% para

detectar infecção por *Mtb*, quando comparado com um padrão de referência confirmado microbiologicamente com doença tuberculose (48). Na recomendação mais recente sobre o diagnóstico de ITB da Academia Americana de Pediatria, o IGRA é preferido para crianças > 2 anos, vacinadas com BCG ou com pouca probabilidade de retorno à leitura do TST (57). O uso dos IGRAs em crianças com menos de 2 anos é valioso, segundo diversos pesquisadores, especialmente em locais onde a vacinação com BCG é obrigatória para evitar o TPT desnecessário e conseqüentemente o aumento dos custos deste tratamento (48).

Em nosso estudo, o grupo de contatos adultos apresentou maior frequência de resultado positivo no primeiro teste IGRA (39,1%), seguidos pelos adolescentes de 15 a 18 anos (34,8%) e 10 a 14 anos (34,1%). Estes dados são consistentes com recente publicação, que analisou os dados do SINAN-Brasil em um período de 10 anos (2010-2019) de indivíduos notificados com diagnóstico de TB, estratificados por faixa etária e sexo biológico. Foram notificados 896.314 casos de TB no Brasil no referido período. Este estudo revelou que aproximadamente 70% ( $n = 632.211$ ) dos diagnósticos de TB no Brasil, eram em pessoas de 25 a 64 anos, seguidos por jovens de 10 a 24.9 anos ( $N = 162.589$ ), com aumento significativo na incidência em jovens nos últimos anos do estudo (69).

O maior percentual de conversão do IGRA ocorreu em adolescentes entre 15 e 18 anos (10,4%), sendo a maior taxa de conversão, quando comparada a todas as outras faixas etárias investigadas. Estes resultados reforçam a importância de investigação e acompanhamento, com estratégias que contemplem as especificidades da população adolescente. A prevalência e incidência de ITB encontradas em adolescentes podem ser devidas, em parte, a mudanças nos padrões de comportamento social com maior exposição ao TB no ambiente extradomiciliar e mudanças imunológicas ligadas à puberdade. Outras questões que podem estar envolvidas na maior vulnerabilidade dessa faixa etária, são o uso de drogas ilícitas, questões psiquiátricas como ansiedade e depressão, agravadas pela dificuldade de adesão à investigação diagnóstica e ao tratamento, bem como o estigma associado ao diagnóstico (61). Esses fatores, combinados, aumentam a vulnerabilidade dessa população, podendo resultar em abandono ao tratamento e acompanhamento com aumento de chance de desfechos ruins (61). Além disto, adolescentes com TB ativa

não diagnosticados e não tratados podem transmitir o Mtb, potencializando o número de infectados por causa do alto número de contatos sociais. Em recente estudo realizado em oito hospitais infantis de 7 cidades chinesas, realizado em crianças e adolescentes <18 anos, foi encontrado que pacientes de 12 a 18 anos tiveram taxas de TB pulmonar mais altas (31,0%, 22/71) que os outros grupos etários (84). As evidências emergentes sugerem que os modelos atuais de atenção, não atendem às necessidades específicas dos adolescentes expostos à TB. Portanto, se faz necessário políticas públicas de controle da tuberculose específicas para o adolescente, que visem aumentar rastreio, diagnóstico, acolhimento e consequentemente aumentar a adesão ao tratamento e acompanhamento desta população com suas especificidades.

Encontramos maior percentual de IGRA indeterminado em menores de 5 anos (6%). Esse resultado está de acordo com estudos anteriores que apontam maior percentual de resultados indeterminados em crianças menores de 5 anos, quando comparadas às demais faixas etárias (85,86). Kay et al. encontraram maior ocorrência de resultados indeterminados de IGRA em crianças menores de 1 ano de idade (23%), 9% em crianças de 1 a 3 anos, 5% em crianças de 2 a 4 anos, todos significativamente maiores, quando comparados com pessoas entre 5 e 18 anos (2%) (86). O grupo *Pediatric Tuberculosis Network European Trials*, que reuniu e analisou dados de cinco locais em toda a Europa, incluindo 1.128 crianças, encontrou uma proporção geral baixa de resultados indeterminados e não houve diferença significativa entre os dois tipos de IGRAs usados (20 de 1.093, 1,8 % para QFT-Gold in Tube vs. 6 de 382, 1,57% para T-SPOT.TB; P = 0,77). Ocorreram maiores taxas de indeterminados em crianças menores que chegaram a 4,1% (22). Um estudo recente conduzido em uma população de cuidados primários em Denver Health, EUA, encontrou uma taxa geral de IGRA indeterminado de 0,5% e 1,3% em crianças de 2 a 5 anos (85). As maiores proporções de resultados indeterminados de IGRA em crianças pequenas podem estar relacionadas ao status imunológico, infecções concomitantes, uso de corticosteroides, desnutrição e localização da TB doença (48). Consideramos que o percentual de IGRA indeterminado, até então relatado na literatura, não limita a sua utilização na faixa etária < 5 anos. Sugerimos que a sua utilização para o diagnóstico de ITB na população pediátrica seja ampliada, devido a sua elevada especificidade, além de menor chance de perdas de seguimento.



Quanto à incidência de TB ativa, encontramos nos menores de 18 anos, uma incidência de TB de 1,13% (95% IC: 0,34-4,68) por 100 pessoas-ano, sendo 4 casos de TB em contatos que não iniciaram o TPT, apesar de recomendado. No Brasil entre 2010 e 2020 foram registrados 14.802 casos de TB em crianças, com coeficiente médio de incidência de 4,5/100.000 hab, observando-se que os coeficientes médios de incidência mais altos foram registrados nos estados: Amazonas (11,6/100.000 hab.), Rio de Janeiro (9,7/100.000 hab.), Mato Grosso (8,4/100.000 hab.) e Pernambuco (7,0/100.000 hab.), sendo os dois primeiros, sítios do nosso estudo (87).

A OMS definiu em 2018 que em grupos de alto risco para o desenvolvimento de TB ativa (infecção por HIV e contatos domiciliares com menos de 5 anos de idade) o TST e o IGRA não são imprescindíveis para iniciar o TPT (46). Quando o teste faz parte da avaliação da ITB, não há preferência na diretriz pelo TST ou IGRA; a escolha do teste deve ser feita com base nos recursos disponíveis em cada local. No Brasil, o TPT é recomendado para pessoas infectadas, identificadas por TST ou IGRA, quando estão sob risco de desenvolver TB, uma vez que a TB ativa é excluída (1, 71). Nosso estudo encontrou uma lacuna na indicação de TPT em crianças, adolescentes e adultos, o que pode contribuir para um maior risco de desenvolvimento de TB ativa no Brasil. Observamos que dos 530 contatos menores de 18 anos, apenas 139 (26,2%) iniciaram o TPT e apenas 65 (12,3%) completaram o tratamento. Entre os adultos esses percentuais foram ainda menores, dos 1.265 contatos apenas 10,6% completaram o tratamento. Estes resultados foram inferiores aos notificados e publicados no Boletim Epidemiológico do MS do Brasil em março de 2022 referente ao período acumulado de 2018 a 2021, onde foi relatado um percentual 63% de conclusão do TPT (4). Considerando a meta estabelecida pela OMS, que é diagnosticar e tratar a ITB, garantindo que 90% delas concluam o tratamento, existe um alto risco de desenvolvimento da doença ativa nesta população do estudo, pois apenas uma minoria concluiu o tratamento de ITB.

O TPT reduz o risco de evolução da ITB para TB ativa e conseqüentemente reduz chance de transmissão e morbimortalidade por TB. Contudo, a longa duração do tratamento e o efeito colateral dos medicamentos, podem ser importantes barreiras para o sucesso terapêutico, contribuindo para taxas extremamente baixas de adesão do TPT (estimadas em 2016 como sendo tão baixas quanto 7% globalmente) (2, 54,

66). A utilização de esquemas terapêuticos para a ITB, mais curtos, tem se mostrado promissor. Até 2021 no Brasil, os esquemas de tratamento disponibilizados pelo SUS para ITB eram isoniazida por seis (6H) ou nove meses (9H) ou rifampicina por quatro meses (4R) (4). No nosso estudo, o TPT administrado foi a isoniazida, entre 6 e 9 meses, seguindo o esquema de tratamento prioritário para ITB no período do estudo. A partir de 2021, foi disponibilizado pelo SUS, a associação de rifapentina com isoniazida, em doses semanais, durante três meses (12 semanas), como tratamento da ITB. Consideramos este um grande ganho para a melhor adesão e conclusão do TPT, já que esta opção terapêutica é mais vantajosa em comparação com as demais, por ter menor quantidade de doses e a maior segurança relativa. Em 2022, já é possível constatar considerável utilização desse esquema em diferentes UF do Brasil(4).

Encontramos uma perda significativa na cascata de cuidados da ITB em crianças menores de 5 anos de idade (88%), com 62% dos pacientes não iniciando TPT, 10% daqueles que iniciaram o TPT não completaram o tratamento e 16% não realizaram o segundo teste IGRA. Esses achados são de grande preocupação porque, o maior foco de triagem e rastreamento de contatos de TB deve ser colocado em crianças durante seus primeiros 5 anos de vida, pois este é um período de alto risco de progressão da ITB para a doença ativa. De fato, o risco de incidência de TB entre bebês e crianças expostos é muito alto, chegando a 20% em 2 anos da exposição (74). Muitos estudos anteriores descreveram a investigação de contatos em crianças e adultos para ITB e TPT (60, 74, 88, 89), mas a utilização da análise da cascata de cuidados do ITB pode proporcionar uma maior profundidade de compreensão da dinâmica do cuidado e o acompanhamento dos contatos dos casos fontes de TB (58, 59, 90).

Em nosso estudo, utilizando a cascata de cuidados na ITB em crianças e adolescentes agrupados por idade, menores que 18 anos, encontramos que 53,2% dos que iniciaram o TPT não o concluíram, sendo a maior perda nas fases de recomendação e início do TPT. Estes achados reforçam a necessidade de treinamento das equipes que atendem os contatos expostos à TB, acerca das indicações do TPT, além da acessibilidade ao tratamento, acompanhamento e monitoramento da manutenção do tratamento com intensificação da busca ativa dos que abandonam o TPT. Nossa taxa de perda foi maior do que as descritas em duas coortes brasileiras de crianças e

adolescentes (61); a primeira encontrou uma taxa de perda de TPT de aproximadamente 25% em uma série de casos (61) e a segunda coorte brasileira (60) encontrou uma taxa de perda do TPT de 27,3%. A diferença entre os nossos achados e, os encontrados por estes estudos pode estar relacionada com as diferentes metodologias aplicadas nos referidos estudos. Note-se que, nossos achados foram consistentes com dados de populações migrantes em países de alta renda, destacados por uma meta-análise publicada recentemente demonstrando que apenas 52% dos migrantes (adultos e pediátricos) que testaram positivo para ITB iniciaram ou concluíram o tratamento (91).

Revisões sistemáticas recentes, identificaram fatores importantes para o início e manutenção do TPT, incluindo medo de estigma, lacunas de conhecimento, acesso precário a testes para identificação de ITB (TST e IGRA,) deficiência na realização de radiografia torácica para identificação de TB ativa (antes de recomendar e iniciar TPT), a percepção dos pais ou cuidadores quanto ao risco da ITB e, regimes de tratamento prolongados (54, 59, 88). Outro resultado importante e alarmante do nosso estudo, foi a maior perda na cascata de cuidados, na faixa etária menor que 5 anos. Os fatores associados à perda tão substancial, foram não ter realizado o 2º IGRA (quando aplicável) e não ter iniciado o TPT recomendado. Esse achado é consistente com o que foi relatado em 2021 pela OMS (2), notadamente pelo lento progresso na detecção da TB pediátrica no mundo, mais observada em contatos menores que 5 anos de idade. Entender os motivos destas perdas, é essencial para melhorar a adesão e a conclusão do TPT. Diversos pontos devem ser considerados, nesta análise, desde a realidade socioeconômica, acesso aos serviços de saúde, compreensão dos pais acerca da tuberculose, seus riscos e complicações, passando também pelas barreiras de crenças e medos dos cuidadores.

A análise do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), é parte importante deste olhar para os determinantes sociais da TB, pois é a medida mais difundida que captura a desigualdade socioeconômica e o desenvolvimento humano usados especialmente pelas Nações Unidas. Para a obtenção do IDH são analisados dados referentes à escolaridade, renda e nível de saúde, considerando a expectativa de vida da população. Nos últimos 30 anos, houve uma melhora significativa do IDH no Brasil que era de 0,613 em 1990, chegando em 2015 a 0,753 (92). Um dos motivos da

melhora do IDH, foi a implementação no Brasil, em 2004, de um programa de transferência de renda condicional, incorporado no sistema previdenciário, que beneficiava cerca de um quarto da população. Porém, o IDH não vem crescendo no Brasil desde meados da década passada, onde o IDH de 0,754 em 2021 é semelhante ao IDH de 2015 e, pouco maior do que o de 2012. Fatores como a pandemia da COVID-19 e a recessão econômica de 2020, poderiam justificar a estagnação do IDH no Brasil (92). A análise do IDH é importante, mas também é necessário observar que este índice pode variar muito para baixo, nos bolsões de miséria existentes nas cidades brasileiras, onde nossos dados foram coletados. A grande maioria dos contatos de TB ativa do nosso estudo referiu ter renda familiar igual ou inferior a um salário-mínimo ou sem renda. Considerando a realidade socioeconômica da população exposta ao Mtb, é importante que sejam ampliadas as estratégias e políticas públicas que visam a redução da pobreza e, expansão da proteção social, contribuindo desta forma, para melhor adesão e conclusão do tratamento, bem como para reduzir a morbimortalidade por TB na população economicamente vulnerável. Diversos estudos realizados no Brasil, avaliaram o impacto do programa de transferência de renda condicional, o Programa Bolsa Família (PBF), e o impacto no controle da TB. Nery et al, relataram uma redução em 4% na incidência de TB, nos municípios com alta cobertura do PBF (93). Outro estudo brasileiro avaliou o impacto da Estratégia Saúde da Família (ESF) e do PBF na mortalidade por TB no Brasil, encontrando uma redução na taxa de mortalidade por TB em locais com alta cobertura da ESF (RR 0,80, IC 95% 0,72–0,89). Um aumento na cobertura do PBF foi significativamente associado a uma redução na taxa de mortalidade por TB (RR 0,87, IC 95% 0,81–0,96) (94). Reis-Santos, Barbara, et al, evidenciaram que ser beneficiário do PBF no Brasil, melhorou as taxas de cura da TB em 8% (95). Estes dados reforçam a importância de incluir nas políticas públicas de combate à TB o apoio econômico aliado à promoção da saúde para a população em investigação e tratamento da ITB e TB ativa.

Os problemas relacionados ao sistema de saúde de diversos países com a escassez de exames diagnósticos (96), medicamentos e a necessidade de um sistema de vigilância e monitoramento mais intensivo, podem contribuir para as baixas taxas de conclusão do TPT. A reversão deste cenário exige maior financiamento para os programas de combate à tuberculose e ampliação das políticas públicas que

englobem programas de educação em saúde, para os responsáveis e cuidadores desta população alvo, visando esclarecer a importância do acompanhamento, os riscos do não tratamento, esclarecer dúvidas acerca da doença, sua prevenção e seu tratamento. Igualmente importante é o treinamento contínuo de profissionais que atendem esta população, além da intensificação da busca ativa dos contatos e resgate dos que abandonam o tratamento e o acompanhamento. Outro ponto relevante, é garantir o acesso aos métodos diagnósticos e disponibilização dos tratamentos já validados cientificamente.

Em estudo prévio, nosso grupo mostrou como o tempo entre o diagnóstico do caso fonte de TB e a investigação dos contatos, estavam diretamente relacionados ao preenchimento da cascata de cuidados (58). No presente estudo, quando avaliamos a mesma comparação por faixa etária, constatamos que em crianças menores que 5 anos de idade, houve associação estatisticamente significativa entre atraso na triagem para diagnóstico de ITB e perda na cascata assistencial. Esse resultado é relevante porque, há evidências de que a maioria dos casos de TB entre os contatos é diagnosticada nos primeiros seis meses, após o diagnóstico do caso fonte de TB (97, 98). Curiosamente encontramos que estiveram inversamente associado a perda na cascata ser contato de caso fonte portador do vírus HIV e, ser contato de caso fonte usuário de drogas ilícitas. Nosso estudo não obteve informações sobre os motivos pelos quais ocorreu a adesão ou abandono do acompanhamento, limitando assim, análise deste achado.

Identificamos que os contatos menores que 18 anos, de caso fonte de TB ativa com características como, ser mulher, ter tosse persistente e cavitações pulmonares, foram fatores de risco independentes para perdas na cascata do ITB. Até onde sabemos, não há nenhuma evidência prévia, que descreva a relação desses fatores com a perda na cascata de cuidados do ITB nos contatos. No entanto, esses fatores estão relacionados ao risco aumentado de transmissão de TB entre crianças. Doença pulmonar extensa no caso fonte, observada na radiografia do tórax, tem sido associada ao aumento do risco de infecção nos contatos (99), e a duração da tosse no caso fonte de TB, também tem sido demonstrada como fator associado ao aumento do risco de transmissão entre crianças (100). A hipótese que os casos fontes de TB que são cuidadores de crianças e apresentam doenças clínicas mais graves, podem

ser menos propensos a levar seus filhos aos centros de saúde, para realizar a triagem de ITB e iniciar e completar o TPT. Estes achados são preocupantes, pois os fatores associados às perdas, são sabidamente associados a maior risco de contaminação destes contatos, que somados, aumentam a chance de adoecimento, sobretudo nesta população mais vulnerável.

Este estudo tem limitações. Em primeiro lugar, o projeto inicial da coorte RePORT-Brasil não tinha um foco específico na população pediátrica. Assim, não havia pediatras examinando tais indivíduos como parte do protocolo de pesquisa, o que poderia ter trazido uma caracterização mais detalhada de nossa coorte. Em segundo lugar, não foi avaliado a relação parental entre os contatos e seus casos fontes, nem se o caso fonte de TB era o principal cuidador de seus contatos. Em terceiro lugar, o fato de o TST não ter sido realizado sistematicamente, devido à indisponibilidade do reagente do teste em diversos centros de saúde brasileiros no momento do estudo. Note-se que, atualmente, as diretrizes da OMS e do Brasil recomendam o TST ou o IGRA quando o teste faz parte da avaliação do (1, 46). Por fim, a ausência de dados psicossociais sobre as razões pelas quais as famílias não continuaram com o acompanhamento e tratamento das crianças e adolescentes. Independentemente dessas limitações, os achados do nosso estudo multicêntrico e prospectivo de uma coorte de contatos de TB, apontam para uma situação grave no monitoramento de uma população com alto risco de desenvolver TB ativa, mesmo em centros de referência de alta qualidade para tratamento de TB no Brasil.

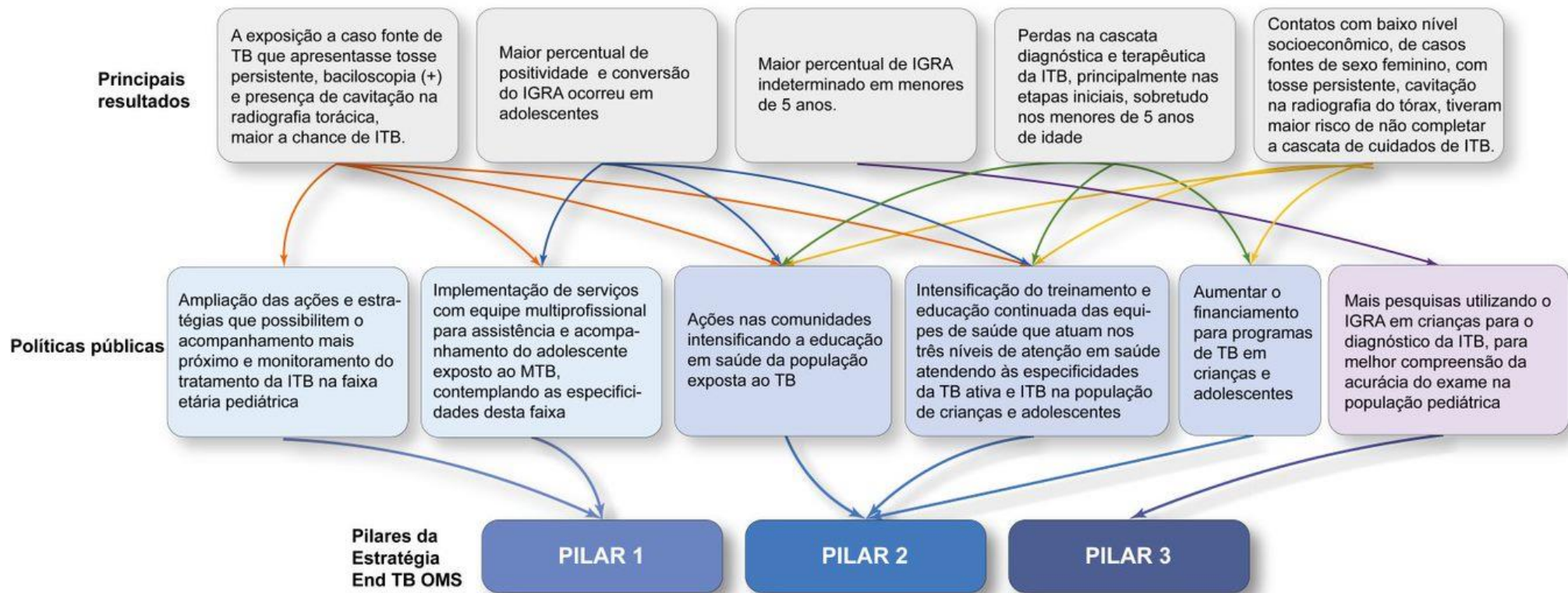
## 6 CONCLUSÃO

Os resultados descritos nesta tese proporcionaram as seguintes conclusões:

- Quanto maior a idade dos contatos menores de 18 anos, à exposição ao caso fonte de TB que apresentasse tosse persistente, baciloscopia positiva e presença de cavitação na radiografia torácica, maior a chance de ITB.
- A maior positividade e percentual de conversão do IGRA ocorreu em adolescentes entre 15 e 18 anos, quando comparada a todas as outras faixas etárias pediátricas investigadas.
- Encontramos maior percentual de IGRA indeterminado em menores de 5 anos.
- Identificamos perdas em todos os estágios da cascata de cuidados da ITB, principalmente nas etapas iniciais de triagem em crianças e adolescentes, sobretudo nos menores de 5 anos de idade.
- Contatos próximos com baixo nível socioeconômico, contatos de casos fontes de sexo feminino, com tosse persistente, cavitação na radiografia do tórax, tiveram mais risco de não completar a cascata de cuidados de ITB nos sítios do estudo.

Crianças e adolescentes residentes em países de baixa renda enfrentam grandes barreiras para concluir a investigação e o tratamento do ITB. A triagem de contatos próximos é uma importante estratégia para a busca ativa de casos novos de ITB e TB ativa, objetivando reduzir os casos de TB não diagnosticados, a progressão da ITB para doença, interrompendo assim, a transmissão do bacilo da tuberculose na comunidade. Nossos achados referentes às perdas na cascata de cuidados e determinantes do ITB em crianças e adolescente, levantam uma grande preocupação, com a necessidade urgente de aprimoramento das políticas públicas de saúde, para otimizar o rastreamento, o diagnóstico, o tratamento e, principalmente, o monitoramento até a conclusão do tratamento, dos contatos de TB, sobretudo nos menores que 18 anos. A **figura 21** delinea um paralelo entre os resultados desta tese e as possíveis recomendações que poderão contribuir com as políticas e instrumentos necessários, para quebrar o ciclo contínuo de transmissão do Mtb e consequente ITB e TB ativa. Estas ações precisam ser prioritárias, fortalecidas e totalmente implementadas para nos aproximar do fim da TB.

**Figura 21 - Conclusões da tese e recomendações**





## REFERÊNCIAS

1. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, (2019).
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
3. World Health Organization. The End TB Strategy 2015 [Available from: <http://www.who.int/tb/strategy/en/>].
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Especial. Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília: 2023.
5. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública : estratégias para 2021-2025 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. ISBN: 978-65-5993-080-7.
6. World Health Organization. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. World Health Organization; 2018.
7. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
8. 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(4):392-402.
9. Carvalho I, Goletti D, Manga S, Silva DR, Manissero D, Migliori G. Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children. *Pulmonology*. 2018;24(2):106-14.
10. Snow KJ, Nelson LJ, Sismanidis C, Sawyer SM, Graham SM. Incidence and prevalence of bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis among adolescents and young adults: a systematic review. *Epidemiol Infect*. 2018;146(8):946-53.
11. Seddon JA, Chiang SS, Esmail H, Coussens AK. The Wonder Years: What Can Primary School Children Teach Us About Immunity to Mycobacterium tuberculosis? *Frontiers in immunology*. 2018;9:2946.
12. Snow KJ, Cruz AT, Seddon JA, Ferrand RA, Chiang SS, Hughes JA, et al. Adolescent tuberculosis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(1):68-79.
13. Sakula A. Robert Koch (1843--1910): founder of the science of bacteriology and discoverer of the tubercle bacillus. A study of his life and work. *Br J Dis Chest*. 1979;73(4):389-94.

14. Fennelly KP, Jones-Lopez EC, Ayakaka I, Kim S, Menyha H, Kirenga B, et al. Variability of infectious aerosols produced during coughing by patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(5):450-7.
15. Thomas TA. Tuberculosis in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(4):893-909.
16. Mathema B, Andrews JR, Cohen T, Borgdorff MW, Behr M, Glynn JR, et al. Drivers of Tuberculosis Transmission. *J Infect Dis*. 2017;216(suppl\_6):S644-S53.
17. Yates TA, Khan PY, Knight GM, Taylor JG, McHugh TD, Lipman M, et al. The transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in high burden settings. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(2):227-38.
18. Shah M, Dorman SE. Latent Tuberculosis Infection. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2271-80.
19. Silva D, Rabahi M, Sant'Anna C, Silva-Junior J, Capone D, Bombarda S, et al. Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2021;47(2021).
20. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil, 2018.
21. Ahmad S. New approaches in the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. *Respir Res*. 2010;11:169.
22. Basu Roy R, Whittaker E, Kampmann B. Current understanding of the immune response to tuberculosis in children. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(3):250-7.
23. Lewinsohn DA, Gennaro ML, Scholvinck L, Lewinsohn DM. Tuberculosis immunology in children: diagnostic and therapeutic challenges and opportunities. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(5):658-74.
24. Adigun R, Singh R. Tuberculosis. StatPearls. Treasure Island (FL)2021.
25. Kawabata Y. Pathogenesis of tuberculosis. *Nihon Rinsho*. 1998;56(12):3041-6.
26. Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect*. 2016;5:e10.
27. Adigun RRS. Tuberculosis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/>].
28. Sant'Anna CC, Pombo March FB, Baroni Aurílio MR. Diagnosis of Tuberculosis among Children and Adolescents. 20 ed. Development M-Ra, editor. London: IntechOpen2017.
29. Martin SJ, Sabina EP. Malnutrition and Associated Disorders in Tuberculosis and Its Therapy. *J Diet Suppl*. 2019;16(5):602-10.

30. Whittaker E, Lopez-Varela E, Broderick C, Seddon JA. Examining the Complex Relationship Between Tuberculosis and Other Infectious Diseases in Children. *Front Pediatr*. 2019;7:233.
31. Kline MW, Loru MI. Childhood tuberculosis. *ADV Ped Inf Dis*. 1987;2:135-60.
32. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet*. 2011;378(9785):57-72.
33. Oliwa JN, Karumbi JM, Marais BJ, Madhi SA, Graham SM. Tuberculosis as a cause or comorbidity of childhood pneumonia in tuberculosis-endemic areas: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2015;3(3):235-43.
34. Chisti MJ, Ahmed T, Pietroni MA, Faruque AS, Ashraf H, Bardhan PK, et al. Pulmonary tuberculosis in severely-malnourished or HIV-infected children with pneumonia: a review. *J Health Popul Nutr*. 2013;31(3):308-13.
35. Sant'Anna CC, Orfaliais CT, March Mde F, Conde MB. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(4):463-5.
36. Sant'anna CC, Schmidt CM, March Mde F, Pereira SM, Barreto ML. [Tuberculosis among adolescents in two Brazilian State capitals]. *Cad Saude Publica*. 2013;29(1):111-6.
37. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(11):1192-204.
38. Mandalakas AM, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ, Sinanovic E. Modelling the cost-effectiveness of strategies to prevent tuberculosis in child contacts in a high-burden setting. *Thorax*. 2013;68(3):247-55.
39. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503>.
40. Herrera V, Perry S, Parsonnet J, Banaei N. Clinical application and limitations of interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(8):1031-7.
41. Sotgiu G, Saderi L, Petruccioli E, Aliberti S, Piana A, Petrone L, et al. QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2019;79(5):444-53.
42. Ferrara G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P, et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):631-5.
43. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*. 2000;356(9235):1099-104.

44. Basu Roy R, Whittaker E, Seddon JA, Kampmann B. Tuberculosis susceptibility and protection in children. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(3):e96-e108.
45. Brasil Ministério da Saúde. Nota Informativa nº1/2023-CGDR/DCCI/SVS/ MS.
46. World Health Organization. Latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2018.
47. Takatsu Y, Tanaka R. [Report of the Global Committee, a Survey of International Conferences Held Online due to the Effects of COVID-19 Infectious Diseases]. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*. 2021;77(3):295-302.45. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):3-20.
48. Buonsenso, Danilo, Seddon, James A.; Esposito, Susanna ; Barcellini, Lucia. QuantiFERON-TB Gold Plus Performance in Children: A Narrative Review. *The Pediatric Infectious Disease Journal* ( ):10.1097/INF.0000000000003877, February 15, 2023. | DOI: 10.1097/INF.0000000000003877.
49. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*. 2008;149(3):177-84.
50. Cattamanchi A, Miller CR, Tapley A, Haguma P, Ochom E, Ackerman S, et al. Health worker perspectives on barriers to delivery of routine tuberculosis diagnostic evaluation services in Uganda: a qualitative study to guide clinic-based interventions. *BMC Health Serv Res*. 2015;15:10.
51. Santin M, Munoz L, Rigau D. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(3):e32482.
52. Guia de orientações para prevenção e diagnóstico da tuberculose em profissionais de saúde, (2021).
53. WHO meeting report of a technical expert consultation: noninferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: World Health Organization; 2017
54. Campbell JI, Sandora TJ, Haberer JE. A scoping review of paediatric latent tuberculosis infection care cascades: initial steps are lacking. *BMJ Glob Health*. 2021;6(5).
55. Reichler MR, Khan A, Sterling TR, Zhao H, Moran J, McAuley J, et al. Risk and Timing of Tuberculosis Among Close Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis. *J Infect Dis*. 2018;218(6):1000-8.
56. Starke JR. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis infection in children. *J Pediatr*. 2012;161(4):581-2.

57. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69(1):1-11.
58. Souza AB, Arriaga MB, Amorim G, Araujo-Pereira M, Nogueira BMF, Queiroz ATL, et al. Determinants of losses in the latent tuberculosis infection cascade of care in Brazil. *BMJ Glob Health.* 2021;6(9).
59. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(11):1269-78.57. Wysocki AD, Villa TC, Arakawa T, Brunello ME, Vendramini SH, Monroe AA, et al. Latent Tuberculosis Infection Diagnostic and Treatment Cascade among Contacts in Primary Health Care in a City of Sao Paulo State, Brazil: Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2016;11(6):e0155348.
60. Salame FM, Ferreira MD, Belo MT, Teixeira EG, Cordeiro-Santos M, Ximenes RA, et al. Knowledge about tuberculosis transmission and prevention and perceptions of health service utilization among index cases and contacts in Brazil: Understanding losses in the latent tuberculosis cascade of care. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184061.
61. Mendonca AM, Kritski AL, Land MG, Sant'Anna CC. Abandonment of Treatment for Latent Tuberculosis Infection and Socioeconomic Factors in Children and Adolescents: Rio De Janeiro, Brazil. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154843.
62. Cuevas LE, Browning R, Bossuyt P, Casenghi M, Cotton MF, Cruz AT, et al. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 2. Methodological issues for conducting and reporting research evaluations of tuberculosis diagnostics for intrathoracic tuberculosis in children. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis.* 2012;205 Suppl 2:S209-15.
63. 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.
64. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med.* 2018;379(5):440-53.
65. 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.
66. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020.* 2020.
67. World Health Organization. *Roadmap towards ending TB in children and adolescents, 2018* ISBN 978-92-4-151466-8.

68. Hamilton CD, Swaminathan S, Christopher DJ, Ellner J, Gupta A, Sterling TR, et al. RePORT International: Advancing Tuberculosis Biomarker Research Through Global Collaboration. *Clin Infect Dis*. 2015;61Suppl 3:S155-9.
69. Barreto-Duarte B, Araujo-Pereira M, Nogueira BMF, Sobral L, Rodrigues MMS, Queiroz ATL, et al. Tuberculosis Burden and Determinants of Treatment Outcomes According to Age in Brazil: A Nationwide Study of 896,314 Cases Reported Between 2010 and 2019. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:706689.
70. Arriaga MB, Amorim G, Queiroz ATL, Rodrigues MMS, Araujo-Pereira M, Nogueira BMF, et al. Novel stepwise approach to assess representativeness of a large multicenter observational cohort of tuberculosis patients: The example of RePORT Brazil. *Int J Infect Dis*. 2020;103:110-8.
71. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, (2013).
72. Buonsenso D, Delogu G, Perricone C, Grossi R, Careddu A, De Maio F, et al. Accuracy of QuantiFERON-TB Gold Plus Test for Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection in Children. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6).
73. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169539.
74. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Pediatric TBCSC. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10228):973-84.
75. Arriaga M. Determinantes clínicos e epidemiológicos da susceptibilidade à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* e da resposta terapêutica em pacientes com tuberculose. Brasil: Universidade Federal da Bahia; 2022.
76. Gelman A, Hill J. *Data Analysis Using Regression and Multilevel/Hierarchical Models* 2006.
77. Martinez L, Shen Y, Mupere E, Kizza A, Hill PC, Whalen CC. Transmission of Mycobacterium Tuberculosis in Households and the Community: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2017;185(12):1327-39.
78. Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc*. 1975;50(1):90-106.
79. Gil-Santana L, Almeida-Junior JL, Oliveira CA, Hickson LS, et al. Diabetes Is Associated with Worse Clinical Presentation in Tuberculosis Patients from Brazil: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146876.
80. Almeida-Junior JL, Gil-Santana L, Oliveira CA, Castro S. et al. Glucose Metabolism Disorder Is Associated with Pulmonary Tuberculosis in Individuals with Respiratory Symptoms from Brazil. *PLoS One*, 11, n. 4, p. e0153590, 2016.

81. María B Arriaga and others, The Effect of Diabetes and Prediabetes on Antituberculosis Treatment Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 225, Issue 4, 15 February 2022, Pages 617–626, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab427>.
82. Wattal C, Raveendran R. Newer Diagnostic Tests and their Application in Pediatric TB. *Indian J Pediatr*. 2019;86(5):441-7.
83. Grinsdale JA, Islam S, Tran OC, Ho CS, Kawamura LM, Higashi JM. Interferon-Gamma Release Assays and Pediatric Public Health Tuberculosis Screening: The San Francisco Program Experience 2005 to 2008. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016;5(2):122-30.
84. Li C, Wang S, Yu H, Wang J, Deng J, Wang H, Hua C, Zhuo Z, Chen L, Hao J, Gao W, Zhang H, Zhang T, Xu H, Wang C. Research of childhood tuberculosis in suspected populations by molecular methods: A multicenter study in China. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Oct 19;12:1018699. doi: 10.3389/fcimb.2022.1018699. eCollection 2022. PMID: 3633933.
85. Gaensbauer J, Broadhurst R. Recent Innovations in Diagnosis and Treatment of Pediatric Tuberculosis. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(1):4.
86. Kay AW, Islam SM, Wendorf K, Westenhouse J, Barry PM. Interferon-gamma Release Assay Performance for Tuberculosis in Childhood. *Pediatrics*. 2018;141(6).
87. Pereira AM, Santos JAT, Vasconcelos SSN. Spatial distribution of tuberculosis cases in children in Brazil: an ecological study, 2010-2020. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 13, e547111336036, 2022 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i13.36036>.
88. Szkwarko D, Hirsch-Moverman Y, Du Plessis L, Du Preez K, Carr C, Mandalakas AM. Child contact management in high tuberculosis burden countries: A mixed-methods systematic review. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182185.
89. Zelner JL, Murray MB, Becerra MC, Galea J, Lecca L, Calderon R, et al. Age-specific risks of tuberculosis infection from household and community exposures and opportunities for interventions in a high-burden setting. *Am J Epidemiol*. 2014;180(8):853-61.
90. Araujo NCN, Cruz CMS, Arriaga MB, Cubillos-Angulo JM, Rocha MS, Silveira-Mattos PS, et al. Determinants of losses in the latent tuberculosis cascade of care in Brazil: A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis*. 2020;93:277-83.
91. Rustage K, Lobe J, Hayward SE, Kristensen KL, Margineanu 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.
92. Eustáquio DAJ. Os 70 anos da ONU e a agenda global para o segundo quinquênio (2015-2030) do século XXI. *Revista Brasileira de Estudos de População*. 2015;32(3).

93. Nery JS, Rodrigues LC, Rasella D, Aquino R, Barreira D, Torrens AW, Boccia D, Penna GO, Penna MLF, Barreto ML, Pereira SM. Effect of Brazil's conditional cash transfer programme on tuberculosis incidence. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017 Jul 1;21(7):790-796. doi: 10.5588/ijtld.16.0599. PMID: 28633704; PMCID: PMC6082337.
94. De Souza RA, Nery JS, Rasella D, Guimarães Pereira RA, Barreto ML, Rodrigues L, Pereira SM. Family health and conditional cash transfer in Brazil and its effect on tuberculosis mortality. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018; Nov 1;22(11):1300-1306. doi: 10.5588/ijtld.17.0907. PMID: 30355409; PMCID: PMC6751077.
95. Reis-Santos, Barbara, et al. Tuberculosis in Brazil and cash transfer programs: A longitudinal database study of the effect of cash transfer on cure rates. *PLoS one* 14.2. 2019: e0212617.
96. Oxlade O, Trajman A, Benedetti A, Adjobimey M, Cook VJ, Fisher D, et al. Enhancing the public health impact of latent tuberculosis infection diagnosis and treatment (ACT4): protocol for a cluster randomised trial. *BMJ Open*. 2019;9(3):e025831.
97. Fox GJ, Nhung NV, Sy DN, Hoa NLP, Anh LTN, Anh NT, et al. Household-Contact Investigation for Detection of Tuberculosis in Vietnam. *N Engl J Med*. 2018;378(3):221-9.
98. Gashu Z, Jerene D, Ensermu M, Habte D, Melese M, Hiruy N, et al. The Yield of Community-Based "Retrospective" Tuberculosis Contact Investigation in a High Burden Setting in Ethiopia. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160514.
99. Gessner BD, Weiss NS, Nolan CM. Risk factors for pediatric tuberculosis infection and disease after household exposure to adult index cases in Alaska. *J Pediatr*. 1998;132(3 Pt 1):509-13.
100. Lienhardt C, Sillah J, Fielding K, Donkor S, Manneh K, Warndorff D, et al. Risk factors for tuberculosis infection in children in contact with infectious tuberculosis cases in the Gambia, West Africa. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):e608-14.



## APÊNDICES

### Apêndice 1. Artigo Científico publicado na revista *Lancet Regional Health Americas*

Articles

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Summary

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

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

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

The Lancet Regional

Health - Americas

2022;15: 100358

Published online 23

August 2022

<https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100358>

1

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

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

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

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

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

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

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

### Research in context

#### Evidence before this study

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

#### Added value of this study

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

#### Implications of all the available evidence

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

### Introduction

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

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

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

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

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

## Methods

### Ethics statement

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

### Overall study design

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

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

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

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

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

previously reported by our group<sup>12</sup> and others.<sup>17–19</sup> Our focus was on the losses at each stage of care. For this study we considered four stages: i) TB contacts who were clinically examined and evaluated with chest X-ray, IGRA and HIV serologic testing, ii) received a recommendation for TPT, iii) started the recommended TPT and iv) completed TPT (defined as: >6 months of isoniazid or 4 months of rifampicin). Contacts who did not undergo the second IGRA (which was obtained at month 6 if negative at baseline), did not initiate the recommended TPT, or did not complete the TPT that was initiated, were defined as losses in the TBI cascade.

### Statistical analysis

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

### Role of the funding source

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

## Results

### Clinical Characteristics of study participants

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Characteristics	Losses in the TBI cascade (n=259)	No losses in the TBI cascade (n=271)	p-value
<b>Characteristics of the TB Contacts</b>			
Age – median (IQR)	7.9 (3.7–13.8)	11.8 (8.5–14.5)	< <b>0.001</b>
Sex – no. (%)	126 (48.6)	141 (52.0)	0.487
Race/Ethnicity – no. (%)			0.765
White	47 (18.2)	48 (17.7)	
Black	46 (17.8)	47 (17.3)	
Asian	1 (0.4)	0 (0.0)	
Pardo	163 (63.2)	174 (64.2)	
Indigenous	1 (0.4)	2 (0.7)	
BCG scar – no. (%)	245 (94.6)	258 (95.2)	0.844
HIV-infection – no. (%)	8 (3.1)	1 (0.4)	<b>0.018</b>
Smoking – no. (%)	7 (2.7)	10 (3.7)	0.625
Passive smoking – no. (%)	84 (32.8)	77 (28.4)	0.298
Alcohol consumption – no. (%)	22 (8.5)	23 (8.5)	1
Illicit drug use – no. (%)	6 (2.3)	5 (1.8)	0.768
Income – no. (%)			0.269
More than a minimum wage	80 (32.1)	93 (35.8)	
Equal or less than a minimum wage	99 (39.8)	104 (40.0)	
Without income	70 (28.1)	63 (24.2)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )-median (IQR)	17.5 (15.6–21.1)	18.4 (15.7–21.4)	0.137
<b>Symptoms of TB – no. (%)</b>			
Cough	20 (10.3)	14 (5.7)	0.104
Fever	5 (2.6)	1 (0.4)	0.092
Weight Loss	3 (1.5)	7 (2.9)	0.523
Fatigue	3 (1.5)	8 (3.3)	0.360
Night sweats	1 (0.5)	2 (0.8)	0.054
Chest pain	4 (2.1)	2 (0.8)	0.413
Immunotherapy – no. (%)	3 (1.2)	0 (0.0)	NA
Other comorbidities – no. (%)	60 (23.2)	53 (19.6)	0.340
Time per week (V1 <sub>13</sub> -V1 <sub>2</sub> ) – median (IQR)	5.7 (2–11)	5.4 (3–8)	0.263
<b>Characteristics of the TB cases</b>			
Age – median (IQR)	35 (24–43)	36 (26–42)	0.496
Male – no. (%)	82 (60.7)	79 (64.8)	<b>0.040</b>
Race/Ethnicity – no. (%)			0.844
White	15 (11.1)	17 (14.0)	
Black	33 (24.4)	23 (19.0)	
Asian	1 (0.7)	1 (0.8)	
Pardo	85 (63.0)	78 (64.5)	
Indigenous	1 (0.7)	2 (1.7)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )-median (IQR)	20.1 (18.1–23.5)	20.4 (18.4–22.5)	0.978
Income – no. (%)			<b>0.019</b>
More than a minimum wage	44 (33.3)	41 (34.5)	
Equal or less than a minimum wage	53 (40.2)	43 (36.1)	
Without income	35 (26.5)	35 (29.4)	
Smoking – no. (%)	75 (55.6)	61 (50.0)	0.384
Passive smoking – no. (%)	51 (38.1)	40 (33.3)	0.512
Alcohol consumption – no. (%)	112 (83.0)	99 (81.1)	0.115
Illicit drug use – no. (%)	55 (40.7)	46 (37.7)	0.701
HIV infection – no. (%)	32 (23.7)	32 (26.2)	0.667
Dysglycemia status – no. (%)			0.072
Diabetes	37 (27.4)	43 (35.2)	
Prediabetes	53 (39.3)	50 (41.0)	
Normoglycemia	45 (33.3)	29 (23.8)	

Table 1 (Continued)

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

**Table 1: Characteristics of contacts ≤ 18 years old according to losses and no losses in the TBI cascade of care.**  
 Note: Data represent no. (%), except for age and BMI, which is presented as median and interquartile range (IQR). Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test and categorical variables were compared using the Fisher's exact test (2 × 2 comparisons) and Pearson's chi-square test (χ<sup>2</sup>) (other comparisons).  
 Contacts who did not perform the 2<sup>nd</sup> IGRA were excluded.  
 Definition of income: monthly money received in the household, categorized in wage on this study. One Brazilian minimum wage was \$266/month (The World Bank), the average value in the period (2015–2019).  
 Definition of alcohol consumption: Past or current any consumption of alcohol. Definition of passive smoking: Living with someone who smokes. Definition of illicit drug use: Past or current illicit drug use (marijuana, cocaine, heroin, or crack).  
 Definition of persistence of symptoms: Patients who in the initial evaluation interview (month 0) reported indicated symptom and in the evaluation of visit 2 (month 2) still reported having such symptom.  
 Definition of Pardo ethnicity: mixture of European, black and Amerindian.  
 Other comorbidities: include cancer, kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, allergies, and asthma. In contacts, this information was self-reported for contacts or their parents or legal caregivers.  
 For contact characteristics, all information for children <5 was collected from their parents or legal guardians. The information of the contacts between 5 to 18 years of age was collected from themselves accompanied by their parents or legal caregivers.  
 Time (V<sub>1TB</sub>-V<sub>1C</sub>): time (in weeks) difference between the visit 1 of the TB case and the visit 1 of the contact.  
 P-values marked with bold indicate statistical significance.  
 Abbreviations: TB: tuberculosis, BMI: Body Mass Index, AFB: acid-fast bacilli, DST: Drug-susceptibility testing, BCG: Bacille Calmette-Guérin, IGRA: Interferon-Gamma Release Assays, NA: Not applicable.

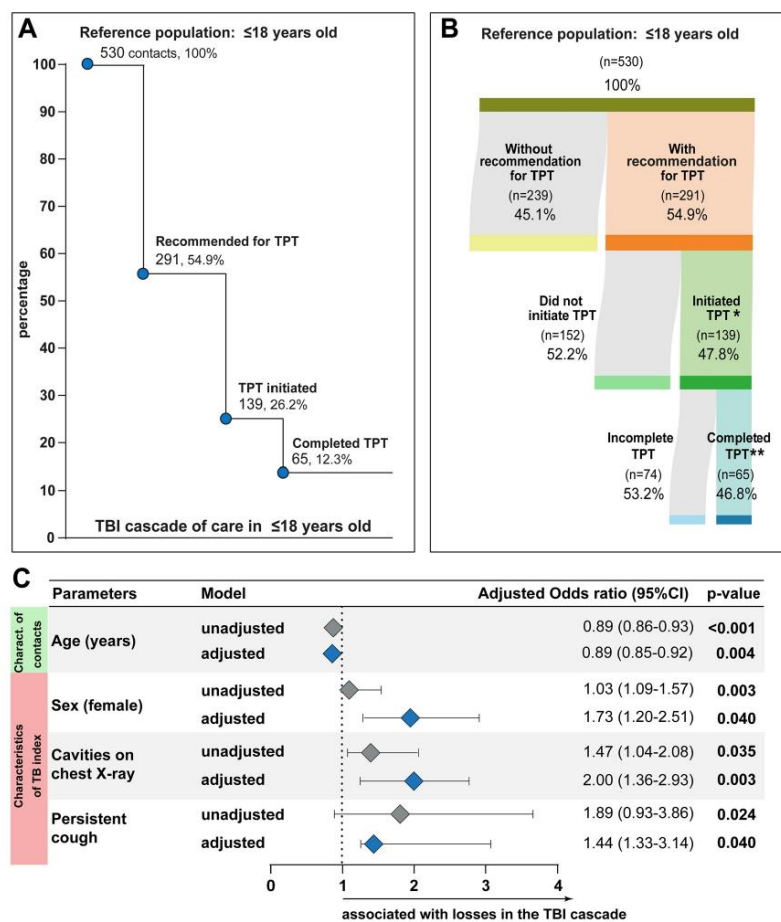
recommended to initiate TPT; however, only 21% initiated TPT. This was the stage at which the greatest loss occurred (79%); notably it was also the stage of greatest loss for all four age groups. In addition, in the <5-year-old group, only 12% completed TPT (Figure 2A).

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

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

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

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



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

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

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

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

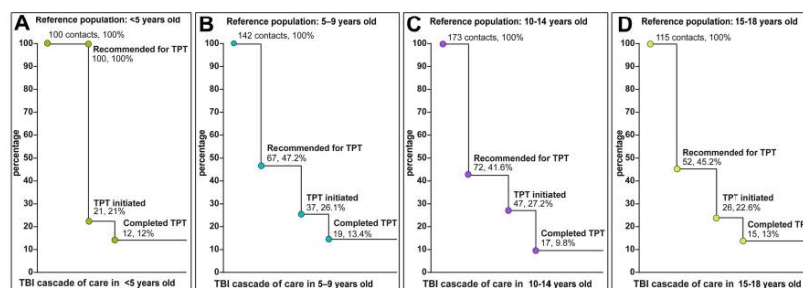






Characteristics of the TB contacts	<5 years old (n=100)		p-value	5-9 years old (n=142)		p-value	10-14 years old (n=173)		p-value	15-18 years old (n=115)		p-value
	Losses in the TB cascade (n=88)	No losses in the TB cascade (n=12)		Losses in the TB cascade	No losses in the TB cascade		Losses in the TB cascade	No losses in the TB cascade		Losses in the TB cascade	No losses in the TB cascade	
Positive AFB – no. (%)	47 (73.4)	9 (81.8)	0.719	32 (71.1)	51 (78.5)	0.500	50 (86.2)	64 (75.3)	<b>0.040</b>	36 (62.3)	40 (71.4)	<b>0.018</b>
Cavities on chest X-ray – no. (%)	21 (32.8)	5 (45.5)	0.498	18 (40.9)	23 (35.4)	0.687	34 (58.6)	34 (41.0)	<b>0.042</b>	26 (66.7)	26 (47.3)	<b>0.038</b>
DST – no. (%)			0.364			0.879			0.392			0.108
Serotype	59 (92.2)	11 (100.0)		41 (91.1)	58 (89.2)		51 (87.9)	69 (83.1)		37 (94.9)	45 (84.9)	
Rifampicin isoniazid resistance	1 (1.6)	0 (0.0)		0 (0.0)	1 (1.5)		2 (3.4)	3 (3.6)		1 (2.6)	2 (3.8)	
Rifampicin resistance	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
Isoniazid resistance	4 (6.3)	0 (0.0)		4 (9.1)	6 (9.2)		5 (8.6)	11 (13.3)		1 (2.6)	6 (11.3)	
Symptoms of TB – no. (%)												
Cough	58 (90.6)	11 (100.0)	0.583	40 (88.0)	59 (86.8)	0.757	53 (91.4)	82 (96.3)	0.270	39 (100.0)	54 (96.4)	0.211
Fever	49 (76.6)	11 (100.0)	0.107	35 (77.8)	53 (81.5)	0.616	49 (84.5)	67 (78.8)	0.515	33 (84.6)	43 (76.8)	0.438
Weight Loss	37 (90.5)	11 (100.0)	0.583	40 (90.9)	61 (82.8)	0.712	50 (87.7)	79 (92.9)	0.376	34 (87.2)	51 (91.1)	0.736
Fatigue	56 (87.5)	10 (90.9)	1	38 (84.4)	56 (86.2)	0.791	49 (84.5)	66 (77.6)	0.302	31 (79.5)	47 (83.6)	0.597
Night sweats	42 (85.6)	11 (100.0)	<b>0.027</b>	27 (60.0)	46 (70.8)	0.305	41 (71.9)	57 (67.1)	0.563	29 (74.6)	41 (73.2)	1
Chest pain	46 (71.9)	10 (90.9)	0.271	33 (73.3)	46 (70.8)	0.832	40 (69.0)	56 (65.9)	0.721	27 (69.2)	40 (71.4)	0.823
Persistence of symptoms – no. (%)												
Cough	14 (24.1)	1 (9.1)	0.434	16 (40.0)	12 (20.3)	<b>0.042</b>	22 (41.5)	22 (26.8)	0.092	19 (48.7)	16 (29.6)	<b>0.041</b>
Fever	1 (100.0)	0 (0.0)	NA	2 (100.0)	2 (100.0)	NA	3 (100.0)	2 (100.0)	NA	1 (100.0)	2 (100.0)	NA
Weight Loss	4 (6.3)	0 (0.0)	1	4 (9.1)	4 (6.2)	0.714	2 (3.4)	9 (10.6)	0.200	2 (5.1)	3 (5.4)	1
Fatigue	10 (18.5)	1 (9.1)	1	9 (23.7)	16 (27.6)	0.813	13 (24.5)	20 (26.7)	0.840	5 (16.3)	14 (26.9)	0.294
Night sweats	32 (50.0)	10 (90.9)	<b>0.018</b>	22 (48.9)	38 (58.5)	0.338	36 (62.1)	42 (49.4)	0.172	22 (56.4)	33 (58.9)	0.835
Chest pain	4 (7.4)	0 (0.0)	1	6 (15.8)	6 (10.3)	0.532	8 (15.1)	12 (16.0)	1	3 (8.7)	7 (13.5)	0.737

**Table 2: Characteristics of TB contacts and their TB cases according to the age group and losses in the TB cascade.**  
 Note: Data represent no. (n), except for age and BMI, which is presented as median and interquartile range (IQR). Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test and categorical variables were compared using the Fisher's exact test ( $n \times n$  comparisons) and Pearson's chi-square test ( $2 \times 2$ ) (other comparisons). Age categories based on the previous study.<sup>1</sup>  
 Definition of income: monthly money received in the household, categorized in wage on this study. One Brazilian minimum wage was \$266/month (The World Bank), the average value in the period (2015–2019). Definition of alcohol consumption: Past or current any consumption of alcohol. Definition of passive smoking: Living with someone who smokes.  
 Definition of illicit drug use: Past or current illicit drug use (marijuana, cocaine, heroin, or crack). Definition of persistence of symptoms: Patients who in the initial evaluation interview (month 0) reported indicated symptom and in the evaluation of visit 2 (month 2) still reported having such symptom.  
 Definition of Parao ethnicity: mixture of European, black and Amerindian. Other comorbidities: include cancer, kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, allergies and asthma. This information was self-reported for contacts or their parents or legal caregivers.  
 For contact characteristics, all information for children <5 was collected from their parents or legal guardians. The information of the contacts between 5 and 18 years of age was collected from themselves accompanied by their parents or legal caregivers.  
 P-values marked with bold indicate statistical significance. Abbreviations: TB, tuberculosis, yr., years; BMI, Body Mass Index; AFB, acid fast bacilli; Drug-susceptibility testing; DST, Bacille Calmette-Guérin; NA, Not applicable.



**Figure 2.** Cascade in TBI care in contacts of TB cases according to the age group. Losses and drop-outs at each stage of the TBI cascade of care in  $\leq 18$  years old, percentages were calculated among the number of contacts initially identified in (A)  $< 5$  years old (B) 5–9 years old (C) 10–14 years old and (D) 15–18 years old. Age categories: based on the previous study.<sup>8</sup> Percentages were calculated among the number of contacts initially identified.

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

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

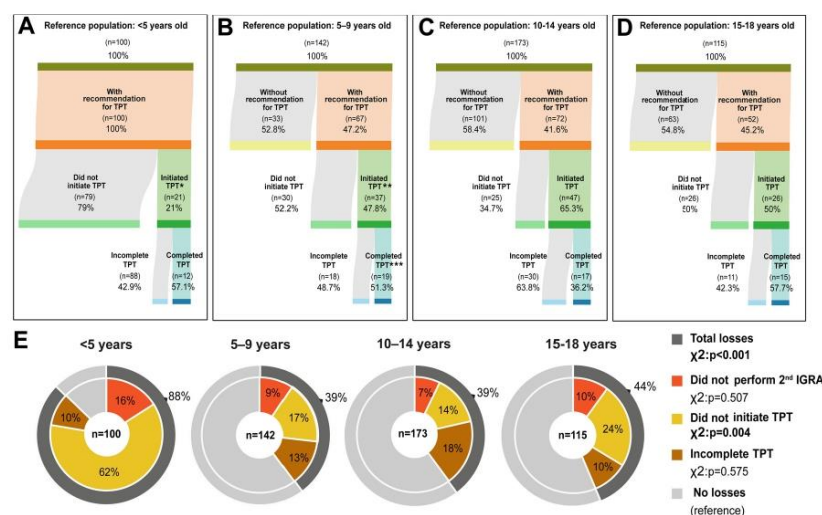
### Discussion

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

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

Many previous studies have described the investigation of contacts in children and adults for TBI and TPT,<sup>5,19,22,23</sup> however we have previously demonstrated that the use of the TBI cascade of care can provide a greater depth of understanding of the dynamics of TBI care and follow-up of contacts of TB index cases.<sup>12,13,17</sup> Using the cascade of TBI care in children and adolescents grouped by age and all  $< 18$  years, we showed that the greatest loss occurred at the stages of recommendation and initiation of TPT. This finding is consistent with other studies that noted important losses during the first steps of the cascade of care,<sup>24</sup> such as the identification of contacts, initiation of the investigation, and starting TPT.<sup>25</sup> Factors such as lack of knowledge about the risks of TBI in children and adolescents, missed visits, and prolonged treatment, was noted in a recent review of the paediatric TB infection cascade of care.<sup>26</sup> In addition, factors related to health care teams, such as lack of knowledge of protocols and personnel turnover, as well as scarce investments in public health policies, substantially affect the success of TPT.

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

In a previous study, our group showed how the time between the diagnosis of the index TB case and the care of the contact was directly related to completing the care cascade.<sup>12</sup> In the present study, when we assessed the same comparison by age group, we found that among children <5 years-old there was a statistically significant



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

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

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

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

#### Contributors

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

#### Data sharing statement

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

#### Declaration of interests

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

#### Acknowledgments

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

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

## Supplementary materials

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

## References

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

## Apêndice 2 - Artigo Científico submetido na revista *International Infectious Disease*

Manuscript (Please include a Title Page with all author details and affiliations)

[Click here to view linked References](#)

- 1 **Title: Determinants of *Mycobacterium tuberculosis* Infection Among Child and**  
 2 **Adolescent Contacts of People with Pulmonary Tuberculosis in Brazil: A Multi-**  
 3 **center Prospective Cohort Study**
- 4 **Subtitle:** TB infection in children and adolescents
- 5 **Authors:** Luciana Sobral<sup>1,2</sup>, María B. Arriaga<sup>3</sup>, Alexandra B. Souza<sup>4,5</sup>, Mariana Araújo-  
 6 Pereira<sup>6,7,8</sup>, Beatriz Barreto-Duarte<sup>7,8,9,10</sup>, Beatriz S. Garcia-Rosa<sup>8,9</sup>, Catarina D.  
 7 Fernandes<sup>8,9</sup>, Artur T.L. Queiroz<sup>8,11</sup>, Michael S. Rocha<sup>8,12</sup>, Aline Benjamin<sup>13</sup>, Adriana S.  
 8 R. Moreira<sup>10</sup>, Jamile G. de Oliveira<sup>14</sup>, Anna Cristina C. Carvalho<sup>10,15</sup>, Renata Spener-  
 9 Gomes<sup>4,5,16</sup>, Marina C. Figueiredo<sup>3</sup>, Solange Cavalcante<sup>13,14</sup>, Betina Durovni<sup>10,14</sup>, José R.  
 10 Lapa-e-Silva<sup>10</sup>, Afrânio L. Kritski<sup>10</sup>, Valeria C. Rolla<sup>13</sup>, Timothy R. Sterling<sup>3</sup>, Marcelo  
 11 Cordeiro-Santos<sup>4,5,17</sup>, Bruno B. Andrade<sup>1,2,3,4,5,9</sup> for the RePORT Brazil consortium<sup>#</sup>
- 12 <sup>#</sup>Additional authors from the RePORT Brazil consortium (corporate authorship): Megan  
 13 Turner<sup>3</sup>, Alice M. S. Andrade<sup>7,8</sup>, Vanessa Nascimento<sup>8,12</sup>, Juan Manuel Cubillos-  
 14 Angulo<sup>6,7,8</sup>, Saulo R. N. Santos<sup>12</sup>, André Ramos<sup>12</sup>, Sayonara Melo<sup>6,7</sup>, Pedro Brito<sup>6,7</sup>,  
 15 Alysson G. Costa<sup>4,5</sup>, Leandro Sousa Garcia<sup>4,5</sup>, Brenda K. de Sousa Carvalho<sup>4,5</sup>, Bruna  
 16 Pires de Loiola<sup>4,5</sup>, Adriano Gomes-Silva<sup>13</sup>, Carolina A. S. Schmaltz<sup>13</sup>, Francine P.  
 17 Ignácio<sup>13</sup>, Maria C. Lourenço<sup>13</sup>, Elisângela C. Silva<sup>10</sup>, Mayla Mello<sup>7</sup>
- 18 **Author Affiliations:**
- 19 <sup>1</sup>Curso de Medicina, Centro Universitário Faculdade de Tecnologia e Ciências (UniFTC),  
 20 Salvador, Brazil
- 21 <sup>2</sup>Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, Brazil
- 22 <sup>3</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Vanderbilt University School  
 23 of Medicine, Nashville, Tennessee, USA.
- 24 <sup>4</sup>Fundação Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil
- 25 <sup>5</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do  
 26 Amazonas, Manaus, Brazil
- 27 <sup>6</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil
- 28 <sup>7</sup>Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil
- 29 <sup>8</sup>Multinational Organization Network Sponsoring Translational and Epidemiological  
 30 Research (MONSTER) Initiative, Salvador, Brazil
- 31 <sup>9</sup>Curso de Medicina, Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador, Brazil
- 32 <sup>10</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
- 33 <sup>11</sup>Center of Data and Knowledge Integration for Health (CIDACS), Instituto Gonçalo  
 34 Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil
- 35 <sup>12</sup>Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose, Fundação José Silveira, Salvador,  
 36 Brazil
- 37 <sup>13</sup> Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil
- 38 <sup>14</sup>Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
- 39 <sup>15</sup>Laboratório de Inovações em Terapias, Ensino e Bioprodutos (LITEB), Instituto  
 40 Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil.
- 41 <sup>16</sup>Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brazil
- 42 <sup>17</sup>Universidade Nilton Lins, Manaus, Brazil
- 43 L.S., and A.B.S. equally contributed to the work (co-first authors).
- 44

45 M.B.A., and B.B.A. equally contributed to the work (co-senior authors).

46

47 **Corresponding Author:** Bruno B. Andrade, MD, PhD, Laboratório de Inflamação e  
48 Biomarcadores, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Rua Waldemar  
49 Falcão, 121, Candeal, Salvador, Bahia 40296-710, Brazil. Phone: +55-71-3176-2264. E-  
50 mail: Bruno.andrade@fiocruz.br

51

52 **Keywords:** *M. tuberculosis* infection, transmission, contact, pediatric, children,  
53 adolescents

54

55 **Abstract word count: 194/200**

56 **Main MS text word count: 3177/3500**

57 **Figures: 03**

58 **Tables: 02**

59 **Supplementary Figures: 01**

60 **Supplementary Tables: 01**

61



62 **Abstract**

63 **Background:** Children with *Mycobacterium tuberculosis* infection (TBI) are at high risk  
64 of progressing to TB. Here, we evaluated the determinants of TBI in children.

65 **Methods:** Pediatric close contacts of pulmonary TB patients enrolled in a multi-center  
66 Brazilian observational cohort were followed up to 24 months and classified according to  
67 age categories. Clinical evaluation, radiographic examination, and interferon gamma  
68 release assay (IGRA) at baseline and month 6 (if negative at baseline) were performed.  
69 A multivariable stepwise mixed-effects logistic regression was performed to identify  
70 factors associated with TBI.

71 **Findings:** Among 459 close contacts  $\leq 18$  years old enrolled, the proportion with a  
72 positive IGRA (at baseline or month 6) was 17.2% ( $< 5$  years), 27.2% (5-9 years), 34%  
73 (10-14 years), and 21.6% (15-18 years old) ( $p < 0.001$ ). Multivariable regression revealed  
74 that male sex, cavitation on chest X-ray, persistent cough, and positive acid-fast bacilli  
75 smear of the TB index case, as well as older age among contacts, were independently  
76 associated with a positive IGRA result.

77 **Conclusion** Among pediatric close TB contacts, the proportion with a positive IGRA  
78 increased with age. In this study, IGRA-positivity, particularly in older children, may  
79 have reflected TBI from exposure other than the reported household contact.

80

81

82

83

84



85

**86 Introduction**

87 Tuberculosis (TB) remains a serious public health problem worldwide, especially in  
88 under-developed and developing countries (World Health Organization, 2021). An  
89 estimated 56 million people were at high risk of developing TB from a recent infection  
90 (World Health Organization, 2021) and almost one-quarter of the global population is  
91 estimated to be infected with *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) (Houben and Dodd,  
92 2016). In 2020, children and young adolescents under the age of 15 accounted for 11%  
93 of all active TB cases globally (World Health Organization, 2021). Furthermore, TB is  
94 responsible for more than 200,000 deaths per year among people <18 years old worldwide  
95 (World Health Organization, 2018b) and children under 5 years of age are at high risk of  
96 developing severe forms of TB (Martinez et al., 2020). In Brazil, between 2010 and 2019,  
97 896,314 TB cases were reported, of which 178,255 (19.8%) were in children and  
98 adolescents (Barreto-Duarte et al., 2021). Moreover, in 2021, of 68,271 new TB cases  
99 diagnosed, 3% were in children <15 years of age.

100 Individuals exposed to Mtb may experience different outcomes such as microbial  
101 clearance, asymptomatic infection, subclinical or incipient TB, or development of active  
102 TB (Maphasa et al., 2020, Reuter et al., 2020, Tahan et al., 2020). Mtb infection (TBI) is  
103 defined as the persistence of an immune response against Mtb without clinical  
104 manifestations of active disease (Ministério da Saúde do Brasil and Secretaria de  
105 Vigilância em Saúde, 2018). In a recent systematic review and meta-analysis (Martinez  
106 et al., 2017) it was observed that children exposed to a person with TB at home were  
107 almost 4 times more likely to experience TBI than children of the same age in the same  
108 community who did not have contact with an active TB case at home. Households clearly

109 represent areas of Mtb transmission, but the effect of this transmission on the overall  
110 burden of disease at the community level is not established (Reuter et al., 2020). The need  
111 to identify specific factors associated with Mtb transmission has been underscored by  
112 studies in which < 30% of children living in the home of TB patients become infected  
113 (Martinez et al., 2017, Reuter et al., 2020).

114 Testing for TBI is performed using the tuberculin skin test (TST) or an interferon gamma  
115 release assay (IGRA) (Ministério da Saúde do Brasil and Secretaria de Vigilância em  
116 Saúde, 2019, World Health Organization, 2018b). Both screening tests have limitations  
117 in sensitivity and specificity for active disease, and TBI in young children, likely due to  
118 an immature immune response. Immunological dysfunction associated with malnutrition  
119 can also affect test sensitivity (Buonsenso et al., 2020, Sharma et al., 2017).

120 Here we evaluated risk factors associated with Mtb transmission among children and  
121 adolescents who were contacts of pulmonary TB cases in a multi-center cohort in Brazil  
122 that is conducted in regions of the country with the highest disease burden.

123

## 124 **Methods**

### 125 **Overall study design**

126 Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis (RePORT) - Brazil  
127 ([www.reportbrasil.org](http://www.reportbrasil.org)) is a longitudinal cohort study of culture-confirmed pulmonary TB  
128 cases and their close contacts; all participants are followed for up to 24 months. There  
129 were five study sites in three Brazilian states: Amazonas (1), Bahia (1) and Rio de Janeiro  
130 (3). The cohort and its representativeness of all TB cases reported in Brazil have been  
131 described previously (Arriaga et al., 2020, Souza et al., 2021). Study visits and procedures

132 have also been described previously (Arriaga et al., 2020, Souza et al., 2021) and are in  
133 **Supplementary Material** and **Supplementary Figure 1**. All procedures were performed  
134 according to Brazilian National TB Guidelines (Ministério da Saúde do Brasil and  
135 Secretaria de Vigilância em Saúde, 2013).

136

### 137 **Study population and procedures**

138 Close contacts of cases with culture-positive pulmonary TB were enrolled between June  
139 2015 and June 2019 (Arriaga et al., 2020). Close contacts were defined as having  $\geq 4$   
140 hours of contact per week with the TB index case at any time during the 6 months prior  
141 to index TB case diagnosis. Close TB contacts were classified according to five age  
142 groups:  $<5$  years, 5-9 years, 10-14 years, 15-18 years (Martinez et al., 2020).

143 Close contacts with i) a positive IGRA, or ii)  $\leq 5$  years of age or iii) HIV infection, are  
144 recommended to receive TPT (Ministério da Saúde do Brasil and Secretaria de Vigilância  
145 em Saúde, 2013, World Health Organization, 2018a), according to Brazilian guidelines.  
146 The recommended regimen is isoniazid 5-10mg/kg, for 6-9 months (Ministério da Saúde  
147 do Brasil and Secretaria de Vigilância em Saúde, 2019). Details of the number of contacts  
148 in this cohort who received TPT, and the outcome of treatment are described in a previous  
149 study from our group (Sobral et al., 2022).

150 Income is monthly money received in the household (family income), categorized in wage  
151 on this study. In TB index cases, diabetes was defined according to baseline HbA1c  
152 (performed by study), following American Diabetes Association (ADA) guidelines  
153 (American Diabetes Association, 2020). Cases were classified as having diabetes  
154 ( $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$ ), prediabetes (PDM;  $\text{HbA1c} = 5.7-6.4\%$ ) or normoglycemia  
155 ( $\text{HbA1c} < 5.7\%$ ).

156 All information from contacts <5 years old was collected from their parents or legal  
157 guardians. The information of those  $\geq 5$  years old was collected from them together with  
158 the parents or legal caregivers.

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

162 Finally, we considered a positive IGRA to be the result of the first (baseline) or second  
163 IGRA (performed at month 6 if negative at baseline), as an indicator of TBI. Individuals  
164 whose IGRA result was indeterminate (at either baseline or month 6) were considered to  
165 have an indeterminate IGRA final.

#### 166 **Statistical analysis**

167 Categorical variables were presented as proportions and compared using a two-sided  
168 Pearson's chi-square test (with Yates correction). Gaussian distribution was assessed by  
169 the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous data were presented as medians and  
170 interquartile ranges (IQR) and compared using the Kruskal-Wallis test. We used a logistic  
171 regression model to assess the association between the age of TB contacts (in groups and  
172 in years) and positive IGRA results at baseline and at month 6. In each model, we adjusted  
173 for the following variables: age, diabetes, prediabetes, alcohol consumption, cavity on x-  
174 ray, persistent cough in the index TB case, and passive smoking (i.e., living with someone  
175 who smokes) of the TB contact. A stepwise multivariable mixed-effects logistic  
176 regression model (Gelman and Hill, 2006), with a random effect per "TB case" variable  
177 (to decrease possible selection bias, because only one "TB case" can have contacts with  
178 different IGRA results), was performed to assess for associations between clinical  
179 characteristics of TB cases and contacts with a positive IGRA at baseline or month 6 (i.e.,

180 IGRA conversion). In addition, we analyzed the probability of having a negative IGRA  
181 result according to age. Contacts with indeterminate IGRA results or who did not have a  
182 second IGRA were excluded. Parameters with p-values  $\leq 0.2$  in univariate analyses were  
183 included in multivariable models. P-values  $< 0.05$  were considered statistically significant  
184 in the final multivariable model.

185

## 186 **Results**

### 187 **Characteristics of the study population by age groups**

188 RePORT-Brazil enrolled 530 child and adolescent contacts younger than 18 years of age.  
189 For this study, we excluded contacts who had indeterminate IGRA results or who did not  
190 have the second IGRA performed (when applicable). Approximately 10% (n=51)  
191 individuals did not have the second IGRA performed at month 6, and 20 had an  
192 indeterminate result, resulting in 459 contacts  $\leq 18$  years included in this study (**Figure 1**  
193 **and Supplementary Figure 1**). The group of 71 individuals who were excluded from the  
194 analyses were found to be similar to those included with regard to age, sex, and  
195 socioeconomic characteristics evaluated (**Supplementary Table 1**). The overall  
196 characteristics of the study population and TB index cases are presented in **Table 1**,  
197 stratified according to the age group of the contacts:  $< 5$  years (n=79; 17.2%), 5-9 years  
198 (n=125), 27.2%), 10-14 years (n=156; 34%) and 15-18 years (n=99; 21.6%).

199 By comparing the four age groups (**Table 1**), we observed a small proportion of children  
200 aged 10-14 years consumed alcohol (3.2%); it was higher in children 15-18 years (32.3%)  
201 (p $< 0.001$ ). In addition, 9.1% of adolescent contacts reported illicit drug use. Moreover,  
202 in the group  $< 5$  years, 5.1% were infected with HIV, 16.4% (p=0.007) reported cough  
203 (p=0.004) and 5.5% reported fever (p=0.002) (**Table 1**).

204 TB index cases of the four contact age groups were mostly of *pardo* race ( $p=0.011$ ), in  
205 addition, contacts <5 years had TB index cases with the lowest median BMI ( $19.3\text{kg/m}^2$ )  
206 when compared to the other groups ( $p=0.001$ ). This same group of contacts also had TB  
207 index cases with more frequent consumption of illicit drugs (55.7%) ( $p<0.001$ ).  
208 Interestingly, TB index cases of contacts aged 15-18 years had a high proportion of  
209 cavities on chest X-ray (59.2%) ( $p=0.002$ ) and the highest frequency of persistent cough  
210 (35.8%) ( $p=0.014$ ) (**Table 1**).

#### 211 **Characteristics of TB contacts $\leq 18$ -year-old by IGRA result**

212 Contacts who converted their IGRA result between baseline and month 6 reported a  
213 higher frequency of alcohol consumption (17.1%,  $p=0.007$ ) and a family income equal or  
214 less than a minimum household wage (47.1%,  $p=0.011$ ). Of note, those with a positive  
215 IGRA at baseline had a higher frequency of other comorbidities (29.3%,  $p<0.001$ ) (**Table**  
216 **2**).

217 TB index cases of child and adolescent contacts who had a negative IGRA showed a  
218 higher median age (37 years,  $p=0.011$ ), were more frequently male (66.9%,  $p=0.002$ ) than  
219 the other groups, and most of them self-identified as *pardo* (74.5%,  $p=0.001$ ) (**Table 2**).  
220 Conversely, the TB index cases of contacts with a negative IGRA exhibited a higher  
221 frequency of diabetes ( $p<0.001$ ) and, lower frequency of positive AFB ( $p<0.001$ ), cavities  
222 on chest X-ray ( $p<0.001$ ), cough ( $p=0.022$ ), and night sweats ( $p=0.002$ ) as well as  
223 persistent cough ( $p=0.005$ ) and persistent night sweats ( $p=0.009$ ) than TB index cases of  
224 contacts with a positive and conversion IGRA final result. Of note, HIV prevalence  
225 among TB index cases of both IGRA positive contacts at baseline and converters was  
226 lower than in IGRA negative contacts (**Table 2**).

#### 227 **Characteristics of study participants by age groups and IGRA results**

228 The frequency of a positive IGRA result at baseline increased with age, varying from  
229 24% in the <5 years old group to 34.8% in contacts with 15-18 years ( $p<0.001$ ) (**Figure**  
230 **1**). In each age group, we observed that only a small proportion of those with a negative  
231 IGRA at baseline converted to positive test result at month 6. It is noteworthy that the  
232 conversion results increased with the age of contacts ( $p<0.001$ ). Importantly, children  
233 under 5 years had a higher proportion of indeterminate IGRA test results (6%,  $p<0.001$ )  
234 and lost to follow-up during the follow up (15%,  $p<0.001$ ) (**Figure1**).

#### 235 **IGRA-positive and IGRA conversion among contacts by age group.**

236 In contacts  $\leq 18$  years group, of the 459 participants included, 164 had a positive IGRA,  
237 resulting in a prevalence of 35.72% (95% Confidence Interval [CI]: 27.86-37.86) and 35  
238 contacts with IGRA conversion with an estimated incidence of 7.62% (95%CI: 4.91-  
239 11.27 per 100 person-years) (**Figure 2A**). Moreover, we identified that 36% of contacts  
240 with a positive IGRA result at baseline were 10-15 years old (**Figure 2B**). On the other  
241 hand, 34% contacts with a conversion result in the IGRA were 15-18 years old (**Figure**  
242 **2C**).

#### 243 **Determinants of IGRA positivity and conversion in close contacts $\leq 18$ years old**

244 Clinical and laboratory information were examined to better elucidate the relationship  
245 between the baseline characteristics of index TB case and the positivity or conversion of  
246 IGRA test result in close contacts  $< 18$  years (**Figure 3A**). We performed a multivariable  
247 mixed-effects logistic regression and observed that the characteristics of TB index cases  
248 such as increasing age (per 1 year increase; adjusted Odds Ratio [aOR]:0.96; 95%CI:  
249 0.94-0.99;  $p=0.010$ ) and being male (aOR:0.48; 95%CI:0.25-0.92;  $p=0.026$ ) were  
250 associated with a decreased odds of a positive IGRA result in contacts at study baseline.  
251 In contrast, persistent cough (aOR:1.92; 95%CI:1.01-3.84;  $p=0.048$ ) and positive AFB in  
252 sputum (aOR:2.46; 95%CI:1.09-5.58;  $p=0.031$ ) of TB cases were associated with

253 increased odds of a positive IGRA result in the pediatric and adolescent population  
 254 (**Figure 3A**). Interestingly, the presence of cavities on chest X-ray (aOR:2.46;  
 255 95%CI:1.04-5.84; p=0.041) in TB cases was a significant risk factor for IGRA conversion  
 256 (**Figure 3B**). In both analyses, increase in age of young contacts was significantly  
 257 associated with augmented odds of both IGRA positivity (aOR:1.05; 95%CI:1.01-1.10;  
 258 p=0.030) and IGRA conversion (aOR:1.08; 95%CI:1.02-1.18; p=0.045) (**Figure 3A and**  
 259 **3B**).

260 Finally, we plotted two curves of probability. The first described IGRA negative result  
 261 versus IGRA-positive at baseline. We found that after 10 years of age, the probably of  
 262 being IGRA-negative decreased dramatically (**Figure 3C**). The second curve depicted the  
 263 probability of IGRA-negative result versus IGRA conversion. The results indicated that  
 264 the probably of being IGRA-negative decreased after the age of 15 years (**Figure 3D**).  
 265 Therefore, in both curves, there was a decreased probability of a negative IGRA result  
 266 with increasing age of children and adolescents.

267

## 268 Discussion

269 The evaluation of close contacts is an important strategy to identify children with TBI  
 270 and active TB, and provide treatment to reduce the number of TB cases and Mtb  
 271 transmission. In this context, understanding the factors involved in determining TBI  
 272 among close contacts is key to optimizing TB prevention strategies. We evaluated  
 273 determinants of TBI among children and adolescent close contacts of TB index cases.  
 274 Logistic regression analyses demonstrated that increased age of contacts <18 years and  
 275 exposure to TB cases who had persistent cough, positive smear sputum test, and chest x-  
 276 ray cavities were strongly associated with an increased the odds of TBI.



277 As for the age of the contacts, our findings differed from a recent systematic review and  
278 individual-participant meta-analysis, which identified that children under 4 years of age  
279 with household TB contact were at greater risk of progressing to active tuberculosis  
280 compared to children aged 10-14 years (Gaensbauer and Broadhurst, 2019, Kay et al.,  
281 2018). However, this difference can be attributed to the fact that we used only the IGRA  
282 for the diagnosis of TBI, which may have resulted in fewer positive results in children <5  
283 years-old; the percentage of persons with indeterminate IGRA results was also higher in  
284 this age group. Nevertheless, our findings were similar to those of this same review,  
285 regarding the AFB sputum status of the index TB case (Martinez et al., 2017).

286 Other factors related to the positive baseline IGRA and the conversion of IGRA of the  
287 contacts  $\leq 18$ -year-old, were their TB Index cases with cavitation on chest x-ray and  
288 positive smear at baseline. These factors are known to increase the probability of TB  
289 transmission (Mathema et al., 2017), since cavitory lesions have a greater number of  
290 bacilli than nodular lung lesions. High oxygen levels within the cavity provide the  
291 enabling environment, with high rates of bacterial replication leading to a large bacillary  
292 load on the inner edge of the cavity (Ordonez et al., 2020).

293 We found a higher frequency of indeterminate IGRA in children under 5 years old (6%).  
294 This result is consistent with previous studies that indicate a higher percentage of  
295 indeterminate results in children under 5 years of age, when compared to other age groups  
296 (Gaensbauer and Broadhurst, 2019, Kay et al., 2018). Kay et al. found a higher occurrence  
297 of indeterminate IGRA results in children younger than 1 year of age (23%), 9% in  
298 children aged 1 to 3 years, 5% in children aged 2 to 4 years, all significantly higher when  
299 compared to people between 5 and 18 years old (2%). The Pediatric Tuberculosis  
300 Network European Trials group, which pooled and analyzed data from five sites across  
301 Europe, including 1128 children, found a low overall proportion of indeterminate results

302 and no significant difference between the two types of IGRAs used (20 out of 1093, 1.8%  
303 for QFT-GIT vs. 6 of 382, 1.57% for T-SPOT.TB;  $P = 0.77$ ). There were higher  
304 indeterminate rates in younger children, reaching 4.1%. A recent study conducted in a  
305 primary care population in the United States found an overall rate of indeterminate IGRA  
306 of 0.5% and 1.3% in children aged 2 to 5 years (Bargad and VogtSchaller, 2022). The  
307 higher proportions in young children may be related to age, concurrent infections,  
308 corticosteroid use, and malnutrition. In our cohort of children under 5 years of age, four  
309 individuals were diagnosed with HIV infection at study screening.

310 The highest percentage of IGRA conversion occurred in adolescents between 15 and 18  
311 years, almost double of that observed in younger children. A South African study reported  
312 that 45% of the adolescent population had a positive IGRA (Machingaidze et al., 2012).  
313 This difference could be due to the exposure time of contacts and the higher active TB  
314 burden in that region (Munoz et al., 2015). Our findings of a higher proportion of TBI in  
315 the adolescent age group may be due to an increased risk of contamination in these  
316 individuals by the sum of the risks of exposure at home and in the community. Factors  
317 such as changes in social behavior patterns, consumption of alcohol, tobacco and illicit  
318 drugs, psychiatric issues such as anxiety and depression and immunological changes  
319 linked to puberty may be involved in the greater vulnerability of this age group  
320 (Mendonca et al., 2016). These factors, when combined, increase the chance of poor  
321 outcomes, including challenges related to adherence and follow-up (de Oliveira et al.,  
322 2020, Mendonca et al., 2016, Snow et al., 2020). In addition, undiagnosed and untreated  
323 adolescents with active TB can transmit *Mtb*, increasing the number of infected people  
324 due to the high number of social contacts. In a recent study carried out in pediatric  
325 hospitals in 7 Chinese cities, carried out in children and adolescents <18 years old,  
326 patients aged 12 to 18 years old had higher rates of pulmonary TB (31.0%, 22/71) than

327 the others age groups (Li et al., 2022). Emerging evidence suggests that current models  
328 of care do not meet the specific needs of TB-exposed adolescents. Therefore, it is  
329 necessary to have specific public policies for TB control for this age group that aim to  
330 increase screening, diagnosis, adherence to treatment and follow-up of this population  
331 with its specificities.

332 The study had some limitations. The nutritional evaluation included only body mass  
333 index, and no other parameters specific to the child and adolescent population. No data  
334 were collected on the personal/family relationship between the index TB case and  
335 contacts or the time and type of exposure to Mtb. Despite these limitations, we believe  
336 that this is the first prospective study conducted in Brazil evaluating TBI in close contacts  
337 <18 years-old of patients with pulmonary TB using the IGRA.

338 In conclusion, aging increases the proportion of TB contacts with positive IGRA, even  
339 among children. IGRA-positivity, especially in older children, may be due to exposure  
340 other than from this household contact in Brazil. Such findings emphasize the critical  
341 need to distinguish between prior and recent TBI. The screening of close contacts is an  
342 important strategy for the active search of new cases of TBI and active TB, with the  
343 objective of reducing undiagnosed TB cases, preventing the progression of TBI to disease  
344 and the transmission of Mtb in the community.

345

346 **NOTES**

347 **Acknowledgments**

348 The authors thank the study participants. Thank the teams of clinical and laboratory  
349 platforms of RePORT Brazil. A special thanks to Elze Leite (FIOCRUZ, Salvador,  
350 Brazil), Eduardo Gama (FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil), Eline Naiane Medeiros,  
351 Bruna da Costa Oliveira Lima, Amanda Araújo da Costa (FMT-HVD, Manaus, Brazil),  
352 and Hilary Vansell (VUMC, Nashville, USA), for administrative and logistical support.

353 **Ethical Review of the Study & Informed Consent of Study Participants**

354 All clinical investigations were conducted according to the principles of the Declaration  
355 of Helsinki. All regulatory documents were approved by the Research Ethics Committee  
356 of all participating sites (Main Ethics Committee: Instituto Nacional de Infectologia  
357 Evandro Chagas; approval number - CAAE: 25102414.3.2009.5543). Written informed  
358 consent was obtained from each participant or their legally responsible guardians, at the  
359 time of study enrollment. The anonymity of study subjects was preserved; all research  
360 data were de-identified.

361 **Funding**

362 The study was supported by the Intramural Research Program of the Fundação Oswaldo  
363 Cruz (B.B.A.), Intramural Research Program of the Fundação José Silveira (B.B.A.,  
364 M.S.R.), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) - Secretaria de Ciência e  
365 Tecnologia (SCTIE) – Ministério da Saúde (MS), Brazil [25029.000507/2013-07 to  
366 V.C.R.], and the National Institutes of Allergy and Infectious Diseases [U01-AI069923  
367 to T.R.S, ABS, MBA, BMFN, MSR, AB, ASRM, JGO, VCR, BD, JRLS, ALK, SC, TRS,  
368 BBA, and MCS]. MAP and B.B.D received a fellowship from Coordenação de  
369 Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Finance code: 001). B.B.A, J.R.L.S, A.K.

370 and V.C.R. are senior investigators whereas A.B.S. is a PhD fellow from the Conselho  
 371 Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brazil. J.R.L.S. and A.K  
 372 are recipients of the Scientist of our State fellowship from Rio de Janeiro Research  
 373 Council/FAPERJ.

374 **Disclaimer**

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

377 **Conflicts of Interests**

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

381 **Authors and Contributors**

382 Conceptualization, T.R.S., M.C.F., M.C.S., V.C.R., and B.B.A.; Data curation, M.B.A.,  
 383 M.A-P., and B.B.A.; Investigation, L.S., M.B.A., M.S.R., M.C.F., B.D., J.R.L.S., A.L.K.,  
 384 S.C., B.S.G-R, C.F.D, V.C.R., T.R.S., M.C.S., and B.B.A.; Formal analysis, M.B.A.,  
 385 M.A-P., and B.B.A.; Funding acquisition, B.D., J.R.L.S., A.L.K., S.C., V.C.R., T.R.S.,  
 386 M.C.S., M.C.F., and B.B.A.; Methodology, L.S., M.B.A., M.A-P., and B.B.A.; Project  
 387 administration, M.C.F., T.R.S., and B.B.A.; Resources, M.B.A., T.R.S., and B.B.A.;  
 388 Software, M.B.A., M.A-P., M.C.F., T.R.S., and B.B.A.; Supervision, T.R.S., and B.B.A.;  
 389 Writing—original draft, L.S., M.B.A., M.A-P., and B.B.A.; Writing—review and  
 390 editing, all authors.

391 **References**

392

393 American Diabetes Association. Glycemic targets: Standards of Medical Care in  
394 Diabetes. *Diabetes Care* 2020;42(Supplement 1):S187-S93.

395 Arriaga MB, Amorim G, Queiroz ATL, Rodrigues MMS, Araujo-Pereira M, Nogueira  
396 BMF, et al. Novel stepwise approach to assess representativeness of a large multicenter  
397 observational cohort of tuberculosis patients: The example of RePORT Brazil. *Int J Infect*  
398 *Dis* 2020;103:110-8.

399 Bargad A, VogtSchaller H. Laboratory Screening and Diagnostic Testing in Antepartum  
400 Care. In: John RM, editor. *Pediatric Diagnostic Labs for Primary Care: An Evidence-*  
401 *based Approach*. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 29-65.

402 Barreto-Duarte B, Araujo-Pereira M, Nogueira BMF, Sobral L, Rodrigues MMS, Queiroz  
403 ATL, et al. Tuberculosis Burden and Determinants of Treatment Outcomes According to  
404 Age in Brazil: A Nationwide Study of 896,314 Cases Reported Between 2010 and 2019.  
405 *Front Med (Lausanne)* 2021;8:706689.

406 Buonsenso D, Delogu G, Perricone C, Grossi R, Careddu A, De Maio F, et al. Accuracy  
407 of QuantiFERON-TB Gold Plus Test for Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis  
408 Infection in Children. *J Clin Microbiol* 2020;58(6).

409 de Oliveira MCB, Sant'Anna CC, Raggio Luiz R, Kritski AL. Unfavorable Outcomes in  
410 Tuberculosis: Multidimensional Factors among Adolescents in Rio de Janeiro, Brazil.  
411 *Am J Trop Med Hyg* 2020;103(6):2492-500.

412 Gaensbauer J, Broadhurst R. Recent Innovations in Diagnosis and Treatment of Pediatric  
413 Tuberculosis. *Curr Infect Dis Rep* 2019;21(1):4.

414 Gelman A, Hill J. *Data Analysis Using Regression and Multilevel/Hierarchical*  
415 *Models* 2006.

416 Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-  
417 estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med* 2016;13(10):e1002152.

418 Kay AW, Islam SM, Wendorf K, Westenhouse J, Barry PM. Interferon-gamma Release  
419 Assay Performance for Tuberculosis in Childhood. *Pediatrics* 2018;141(6).

420 Li C, Wang S, Yu H, Wang J, Deng J, Wang H, et al. Research of childhood tuberculosis  
421 in suspected populations by molecular methods: A multicenter study in China. *Front Cell*  
422 *Infect Microbiol* 2022;12:1018699.

423 Machingaidze S, Verver S, Mulenga H, Abrahams DA, Hatherill M, Hanekom W, et al.  
424 Predictive value of recent QuantiFERON conversion for tuberculosis disease in  
425 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(10):1051-6.

426 Maphasa RE, Meyer M, Dube A. The Macrophage Response to Mycobacterium  
427 tuberculosis and Opportunities for Autophagy Inducing Nanomedicines for Tuberculosis  
428 Therapy. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:618414.

- 429 Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Pediatric TBCSC. The risk of  
430 tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-  
431 participant meta-analysis. *Lancet* 2020;395(10228):973-84.
- 432 Martinez L, Shen Y, Mupere E, Kizza A, Hill PC, Whalen CC. Transmission of  
433 *Mycobacterium Tuberculosis* in Households and the Community: A Systematic Review  
434 and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 2017;185(12):1327-39.
- 435 Mathema B, Andrews JR, Cohen T, Borgdorff MW, Behr M, Glynn JR, et al. Drivers of  
436 Tuberculosis Transmission. *J Infect Dis* 2017;216(suppl\_6):S644-S53.
- 437 Mendonca AM, Kritski AL, Land MG, Sant'Anna CC. Abandonment of Treatment for  
438 Latent Tuberculosis Infection and Socioeconomic Factors in Children and Adolescents:  
439 Rio De Janeiro, Brazil. *PLoS One* 2016;11(5):e0154843.
- 440 Ministério da Saúde do Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de  
441 Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2013. p. 288.
- 442 Ministério da Saúde do Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de vigilância  
443 da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. 2018. p. 288.
- 444 Ministério da Saúde do Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de  
445 Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2019. p. 366.
- 446 Munoz L, Stagg HR, Abubakar I. Diagnosis and Management of Latent Tuberculosis  
447 Infection. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5(11).
- 448 Ordonez AA, Wang H, Magombedze G, Ruiz-Bedoya CA, Srivastava S, Chen A, et al.  
449 Dynamic imaging in patients with tuberculosis reveals heterogeneous drug exposures in  
450 pulmonary lesions. *Nat Med* 2020;26(4):529-34.
- 451 Reuter A, Seddon JA, Marais BJ, Furin J. Preventing tuberculosis in children: A global  
452 health emergency. *Paediatr Respir Rev* 2020;36:44-51.
- 453 Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and  
454 IGRAs in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. *PLoS*  
455 *One* 2017;12(1):e0169539.
- 456 Snow KJ, Cruz AT, Seddon JA, Ferrand RA, Chiang SS, Hughes JA, et al. Adolescent  
457 tuberculosis. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(1):68-79.
- 458 Sobral L, Arriaga MB, Souza AB, Araújo-Pereira M, Barreto-Duarte B, Sales C, et al.  
459 Determinants of losses in the tuberculosis infection cascade of care among children and  
460 adolescent contacts of pulmonary tuberculosis cases: A Brazilian multi-centre  
461 longitudinal study. *The Lancet Regional Health - Americas* 2022:100358.
- 462 Souza AB, Arriaga MB, Amorim G, Araujo-Pereira M, Nogueira BMF, Queiroz ATL, et  
463 al. Determinants of losses in the latent tuberculosis infection cascade of care in Brazil.  
464 *BMJ Glob Health* 2021;6(9).
- 465 Tahan TT, Gabardo BMA, Rossoni AMO. Tuberculosis in childhood and adolescence: a  
466 view from different perspectives. *J Pediatr (Rio J)* 2020;96 Suppl 1:99-110.

- 467 World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. Geneva: World Health  
468 Organization; 2018a.
- 469 World Health Organization. Latent tuberculosis infection. Geneva: World Health  
470 Organization; 2018b.
- 471 World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: World Health  
472 Organization; 2021.
- 473



474 Tables

475 Table 1. Characteristics of TB contacts and TB cases according to the age group of the TB contacts

Characteristics	<5 yr. (n=79)	5-9 yr. (n=125)	10-14 yr. (n=156)	15-18 yr. (n=99)	p-value
<b>Characteristics of TB contacts</b>					
Age – median (IQR)	3 (1-4)	8 (6-9)	13 (11-14)	17 (16-18)	<0.001
Male sex – no. (%)	36 (45.6)	71 (56.8)	78 (50)	46 (46.5)	0.684
Race/Ethnicity – no. (%)					0.066
White	19 (24.1)	24 (19.2)	26 (16.7)	13 (13.1)	
Black	8 (10.1)	15 (12)	34 (21.8)	28 (28.3)	
Asian	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Pardo	51 (64.6)	86 (68.8)	94 (60.3)	57 (57.6)	
Indigenous	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)	1 (1)	
BCG scar – no. (%)	71 (89.9)	118 (94.4)	148 (94.9)	95 (96)	0.108
HIV infection – no. (%)	4 (5.1)	2 (1.6)	1 (0.6)	0 (0)	0.007
Smoking – no. (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	12 (12.1)	<0.001
Passive smoking – no. (%)	28 (35.4)	35 (28)	46 (29.7)	37 (37.4)	0.644
Alcohol consumption – no. (%)	0 (0)	0 (0)	5 (3.2)	32 (32.3)	<0.001
Illicit drug use – no. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (9.1)	NA
Income – no. (%)					0.726
More than a minimum wage	22 (28.6)	48 (38.7)	53 (36.1)	27 (29.3)	
Equal or less than a minimum wage	30 (39)	55 (44.4)	65 (44.2)	35 (38)	
Without income	25 (32.5)	21 (16.9)	29 (19.7)	30 (32.6)	
<b>Symptoms of TB– no. (%)</b>					
Cough	12 (16.4)	10 (9.2)	6 (4.2)	5 (5.5)	0.004
Fever	4 (5.5)	2 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0.002
Weight Loss	1 (1.4)	2 (1.8)	1 (0.7)	6 (6.6)	0.061
Fatigue	0 (0)	1 (0.9)	7 (4.9)	2 (2.2)	0.119
Night sweats	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)	1 (1.1)	0.578
Chest pain	1 (1.4)	1 (0.9)	0 (0)	4 (4.4)	0.172
Immunotherapy – no. (%)	0 (0)	2 (1.6)	0 (0)	1 (1)	0.901
Other comorbidities – no. (%)	16 (20.3)	24 (19.2)	35 (22.4)	18 (18.2)	0.186
<b>Characteristics of TB cases</b>					
Age – median (IQR)	29 (24-40)	33 (25-40)	37 (25-44.5)	36 (24-42)	0.072
Male sex – no. (%)	44 (55.7)	79 (63.2)	90 (57.7)	65 (65.7)	0.371
Race/Ethnicity – no. (%)					0.011
White	7 (8.9)	10 (8.2)	21 (13.6)	12 (12.1)	
Black	15 (19)	14 (11.5)	25 (16.2)	31 (31.3)	
Asian	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
Pardo	57 (72.2)	97 (79.5)	105 (68.2)	52 (52.5)	
Indigenous	0 (0)	1 (0.8)	3 (1.9)	3 (3)	
BMI (kg/m2)-median (IQR)	19.3 (16.8-21.3)	20.3 (18.4-22)	20.7 (18.4-23.8)	20.6 (19-22.7)	0.004
Income – no. (%)					0.069
More than a minimum wage	21 (27.3)	43 (34.7)	50 (33.3)	36 (37.1)	
Equal or less than a minimum wage	26 (33.8)	39 (31.5)	58 (38.7)	34 (35.1)	
Without income	30 (39)	42 (33.9)	42 (28)	27 (27.8)	
Smoking – no. (%)	48 (60.8)	70 (56)	80 (51.3)	49 (49.5)	0.095
Passive smoking – no. (%)	29 (36.7)	41 (32.8)	54 (34.8)	34 (34.3)	0.882
Alcohol consumption – no. (%)	66 (83.5)	109 (87.2)	127 (81.4)	81 (81.8)	0.421
Illicit drug use – no. (%)	44 (55.7)	54 (43.2)	61 (39.1)	30 (30.3)	<0.001
HIV infection – no. (%)	25 (31.6)	45 (36)	36 (23.1)	27 (27.3)	0.134
Glycemia status – no. (%)					0.438
Diabetes	25 (31.6)	43 (34.4)	46 (29.5)	27 (27.3)	
Prediabetes	31 (39.2)	41 (32.8)	63 (40.4)	39 (39.4)	
Normoglycemia	23 (29.1)	41 (32.8)	47 (30.1)	33 (33.3)	
Positive AFB – no. (%)	59 (74.7)	94 (75.2)	120 (76.9)	77 (77.8)	0.256
Cavities on chest X-ray – no. (%)	28 (35.4)	52 (41.6)	69 (44.8)	58 (59.2)	0.002

20

21

<b>DST – no. (%)</b>					0.929
Sensitive	72 (91.1)	107 (85.6)	132 (85.2)	85 (89.5)	
Rifampicin-Isoniazid resistance	2 (2.5)	1 (0.8)	4 (2.6)	3 (3.2)	
Rifampicin resistance	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Isoniazid resistance	5 (6.3)	17 (13.6)	19 (12.3)	7 (7.4)	
<b>Symptoms of TB– no. (%)</b>					
Cough	74 (93.7)	119 (95.2)	150 (96.2)	95 (96)	0.428
Fever	65 (82.3)	104 (83.2)	126 (80.8)	78 (78.8)	0.443
Weight Loss	73 (93.6)	118 (94.4)	141 (91)	88 (88.9)	0.137
Fatigue	69 (87.3)	107 (85.6)	124 (79.5)	81 (81.8)	0.165
Night sweats	56 (70.9)	92 (73.6)	105 (67.7)	76 (76.8)	0.668
Chest pain	63 (79.7)	92 (73.6)	100 (64.1)	72 (72.7)	0.127
<b>Persistence of symptoms– no. (%)</b>					
Cough	14 (18.9)	34 (28.6)	50 (33.3)	34 (35.8)	<b>0.014</b>
Fever	0 (0)	5 (100)	5 (100)	4 (100)	NA
Weight Loss	4 (5.1)	10 (8)	14 (9)	6 (6.1)	0.282
Fatigue	12 (18.2)	34 (30.6)	34 (24.6)	23 (26.4)	0.570
Night sweats	49 (62)	75 (60)	81 (51.9)	62 (62.6)	0.710
Chest pain	8 (12.1)	15 (13.5)	17 (12.3)	12 (13.8)	0.861

476 **Table note:** Data represent no. (%), except for age and BMI, which is presented as median and interquartile range (IQR). Continuous variables were compared using the Kruskal-  
477 Wallis test and categorical variables were using the Pearson's chi-square test. Age categories: based on the previous study (Martinez et al., 2020).  
478 *Definition of alcohol consumption:* Past or current any consumption of alcohol. *Definition of passive smoking:* Living with someone who smokes. *Definition of illicit drug use:*  
479 Past or current illicit drug use (marijuana, cocaine, heroin or crack). *Definition of income:* monthly money received in the household, categorized in wage on this study. One  
480 Brazilian minimum wage was \$266/month (The World Bank), the average value in the period (2015-2019). This information was collected from the parents of those ≤ 18 year  
481 old or their caregivers. *Definition of persistence of symptoms:* Patients who in the initial evaluation interview (month 0) reported indicated symptom and in the evaluation of  
482 visit 2 (month 2) still reported having such symptom. *Definition of Pardo ethnicity:* mixture of European, black and Amerindian. Other comorbidities: include cancer, kidney  
483 disease, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, allergies, and asthma. Comorbidities were reported by parents or legal caregivers in ≤18 years old contacts. In TB  
484 cases, diabetes was defined according to baseline HbA1c, following American Diabetes Association (ADA) guidelines [11]. Patients were classified as having diabetes  
485 (HbA1c≥6.5%), prediabetes (PDM: HbA1c=5.7-6.4%) or normoglycemia (HbA1c<5.7%).

486 The information from children <5 years old was collected from their parents or legal guardians. The information of those ≥5 years old collected from them together with the  
487 parents or legal caregivers. P-values marked with bold indicate statistical significance. The statistical analyzes were carried out only with contacts with second IGRA result.  
488 Contacts with Indeterminate IGRA result were excluded of the statistical analyzes.  
489 Abbreviations: TB: tuberculosis, yr.: years, BMI: Body Mass Index, AFB: acid-fast bacilli, Drug-susceptibility testing: DST, BCG: Bacille Calmette-Guérin, NA: Not applicable

490 **Table 2. Characteristics of TB cases and their contacts ≤18 years old by**  
 491 **IGRA result.**

Characteristics	IGRA-negative (n=260)	IGRA-positive (n=164)	IGRA conversion (n=35)	p-value
<b>Characteristics of the TB contacts</b>				
Age – median (IQR)	10 (6-14)	11 (7-15)	14 (7-16)	<b>0.027</b>
Male sex – no. (%)	136 (52.3)	78 (47.6)	17 (48.6)	0.336
Race/Ethnicity – no. (%)				0.221
White	51 (19.6)	25 (15.2)	6 (17.1)	
Black	33 (12.7)	43 (26.2)	9 (25.7)	
Asian	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	
<i>Pardo</i>	174 (66.9)	94 (57.3)	20 (57.1)	
Indigenous	2 (0.8)	1 (0.6)	0 (0)	
BCG scar – no. (%)	242 (93.1)	158 (96.3)	32 (91.4)	0.18
HIV-infection– no. (%)	5 (1.9)	2 (1.2)	0 (0)	0.533
Smoking – no. (%)	6 (2.3)	6 (3.7)	2 (5.7)	0.397
Passive smoking – no. (%)	83 (31.9)	52 (31.7)	11 (32.4)	0.966
Alcohol consumption – no. (%)	10 (5)	20 (12.2)	6 (17.1)	<b>0.007</b>
Illicit drug use – no. (%)	2 (0.8)	5 (3)	2 (5.7)	0.08
Income – no. (%)				<b>0.011</b>
More than a minimum wage	92 (36.9)	46 (29.3)	12 (35.3)	
Equal or less than a minimum wage	107 (43)	62 (39.5)	16 (47.1)	
Without income	50 (20.1)	49 (31.2)	6 (17.6)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )-median (IQR)	17.9 (15.5-20.7)	18.6 (15.6-22.3)	19.9 (17.2-21.9)	0.138
<b>Symptoms of TB– no. (%)</b>				
Cough	19 (7.3)	9 (7.5)	5 (14.3)	0.819
Fever	5 (1.9)	0 (0)	1 (2.9)	0.172
Weight Loss	3 (1.2)	5 (4.2)	2 (5.7)	0.055
Fatigue	8 (3.1)	1 (0.8)	1 (2.9)	0.195
Night sweats	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0)	0.596
Chest pain	1 (0.4)	3 (2.5)	2 (5.7)	0.065
Immunotherapy– no. (%)	0 (0)	3 (1.8)	0 (0)	NA
Other comorbidities– no. (%)	39 (15)	48 (29.3)	6 (17.1)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Characteristics of TB cases</b>				
Age – median (IQR)	37 (25-42)	31.5 (23-40)	32 (22-42)	<b>0.011</b>
Male sex – no. (%)	174 (66.9)	85 (51.8)	19 (54.3)	<b>0.002</b>
Race/Ethnicity – no. (%)				<b>0.001</b>
White	22 (8.6)	25 (15.2)	3 (8.6)	
Black	37 (14.5)	37 (22.6)	11 (31.4)	
Asian	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	
<i>Pardo</i>	190 (74.5)	100 (61)	21 (60)	
Indigenous	6 (2.4)	1 (0.6)	0 (0)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )-median (IQR)	20.4 (18.7-22.4)	20 (18.2-22.7)	19.6 (18-22)	0.652
Income – no. (%)				0.34
More than a minimum wage	89 (34.5)	48 (30.6)	13 (39.4)	

Equal or less than a minimum wage	77 (29.8)	64 (40.8)	16 (48.5)	
Without income	92 (35.7)	45 (28.7)	4 (12.1)	
<b>Smoking – no. (%)</b>	135 (51.9)	91 (55.5)	21 (60)	0.445
<b>Passive smoking – no. (%)</b>	82 (31.7)	59 (36)	17 (48.6)	0.306
<b>Alcohol consumption – no. (%)</b>	216 (83.1)	138 (84.1)	29 (82.9)	0.778
<b>Illicit drug use – no. (%)</b>	101 (38.8)	74 (45.1)	14 (40)	0.206
<b>HIV infection – no. (%)</b>	94 (36.2)	35 (21.3)	4 (11.4)	<b>0.001</b>
<b>Glycemia status – no. (%)</b>				<b>&lt;0.001</b>
Diabetes	89 (34.2)	42 (25.6)	10 (28.6)	
Prediabetes	109 (41.9)	51 (31.1)	14 (40)	
Normoglycemia	62 (23.8)	71 (43.3)	11 (31.4)	
<b>Positive AFB – no. (%)</b>	181 (69.6)	139 (84.8)	30 (85.7)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Cavities on chest X-ray– no. (%)</b>	89 (34.6)	95 (57.9)	23 (65.7)	<b>&lt;0.001</b>
<b>DST – no. (%)</b>				<b>0.003</b>
Sensitive	211 (82.7)	154 (93.9)	31 (88.6)	
Rifampicin-Isoniazid resistance	9 (3.5)	1 (0.6)	0 (0)	
Rifampicin resistance	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Isoniazid resistance	35 (13.7)	9 (5.5)	4 (11.4)	
<b>Symptoms of TB– no. (%)</b>				
Cough	243 (93.5)	161 (98.2)	34 (97.1)	<b>0.022</b>
Fever	209 (80.4)	136 (82.9)	28 (80)	0.523
Weight Loss	236 (90.8)	152 (93.8)	32 (91.4)	0.267
Fatigue	222 (85.4)	132 (80.5)	27 (77.1)	0.172
Night sweats	173 (66.5)	131 (80.4)	25 (71.4)	<b>0.002</b>
Chest pain	180 (69.2)	121 (73.8)	26 (74.3)	0.302
<b>Persistence of symptoms– no. (%)</b>				
Cough	59 (24.3)	60 (37.3)	13 (38.2)	<b>0.005</b>
Fever	4 (100)	10 (100)	0 (0)	NA
Weight Loss	21 (8.1)	12 (7.3)	1 (2.9)	0.72
Fatigue	57 (25.8)	41 (27.5)	5 (15.6)	0.767
Night sweats	137 (52.7)	107 (65.2)	23 (65.7)	<b>0.009</b>
Chest pain	27 (12.2)	18 (12.1)	7 (21.9)	0.961

492 **Table note:** Data represent no. (%), except for age and BMI, which is presented as median and interquartile range  
493 (IQR). Continuous variables were compared using the Kruskal-Wallis test and categorical variables were using the  
494 Pearson's chi-square test.  
495 Age categories: based on the previous study (Martinez et al., 2020).  
496 *Definition of alcohol consumption:* Past or current any consumption of alcohol. *Definition of passive smoking:* Living  
497 with someone who smokes. *Definition of illicit drug use:* Past or current illicit drug use (marijuana, cocaine, heroin  
498 or crack). *Definition of income:* monthly money received in the household, categorized in wage on this study. One  
499 Brazilian minimum wage was \$266/month (The World Bank), the average value in the period (2015-2019). This  
500 information was collected from the parents of those ≤ 18 year old or their caregivers.  
501 *Definition of persistence of symptoms:* Patients who in the initial evaluation interview (month 0) reported indicated  
502 symptom and in the evaluation of visit 2 (month 2) still reported having such symptom. *Definition of Pardo ethnicity:*  
503 mixture of European, black and Amerindian  
504 Other comorbidities: include cancer, kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, allergies  
505 and asthma. Comorbidities were reported by parents or legal caregivers in ≤18 years old contacts. In TB cases, diabetes  
506 was defined according to baseline HbA1c, following American Diabetes Association (ADA) guidelines [11]. Patients  
507 were classified as having diabetes (HbA1c≥6.5%), prediabetes (PDM; HbA1c=5.7-6.4%) or normoglycemia  
508 (HbA1c<5.7%).  
509 The information from children <5 years old was collected from their parents or legal guardians. The information of  
510 those ≥5 years old collected from them together with the parents or legal caregivers.

511 P-values marked with bold indicate statistical significance. The statistical analyzes were carried out only with contacts  
512 with second IGRA result. Contacts with Indeterminate IGRA result were excluded of the statistical analyzes.  
513  
514 Abbreviations: TB: tuberculosis, yr.: years, BMI: Body Mass Index, AFB: acid-fast bacilli, Drug-susceptibility  
515 testing: DST, BCG: Bacille Calmette-Guérin, NA: Not applicable  
516

517 **Figure Legends**

518 **Figure 1. Results of the first and second IGRA performed among contacts of TB**  
 519 **cases according to the age group of contacts.** The first IGRA (IGRA-1) was performed  
 520 in month 0 (during enrollment). The second IGRA (IGRA-2) was performed six months  
 521 after enrollment. In blue boxes, the number of contacts with negative IGRA, in yellow  
 522 boxes the indeterminate IGRA results, in green boxes the number of contacts with a  
 523 positive IGRA result and in orange boxes the contacts who converted from a negative  
 524 IGRA result to a positive IGRA. In red boxes, the contacts who did not perform the  
 525 second IGRA. Nine individuals whose IGRA result was indeterminate (first or second  
 526 IGRA) were considered with an indeterminate IGRA result (red boxes from yellow  
 527 boxes). The comparisons of IGRA results frequencies (%) between the age groups were  
 528 made with the chi-square test ( $\chi^2$ ). Age categories: based on the previous study (Martinez  
 529 et al., 2020).

530 Abbreviations: IGRA: Interferon-Gamma Release Assays

531

532 **Figure 2. Close contacts and IGRA results among contacts by age group. (A)** This  
 533 Sankey figure shows the results of the 1<sup>st</sup> IGRA and 2<sup>nd</sup> IGRA performed by contact age  
 534 group. We also show the prevalence and incidence of IGRA-positive prevalence and  
 535 IGRA-conversion incidence each age group. **(B)** The histogram allows identification the  
 536 age of the contacts with IGRA-positive and **(C)** IGRA-conversion results. In red boxes  
 537 the age group with more frequency of IGRA-positive result at baseline **(B)** and IGRA-  
 538 conversion results **(C)**. Numbers inside each bar represent the absolute frequency  
 539 (number) of participants in each age category.

540 Abbreviations: 95%CI: 95% Confidence Interval.

541

542 **Figure 3. Factors associated with TB infection in contacts of pulmonary**  
 543 **tuberculosis.** A multivariable mixed-effects logistic regression with a random effect per  
 544 “TB case” was used to test association between characteristics of pulmonary TB index  
 545 patients or of the TB close contacts and positivity of the baseline IGRA test in close  
 546 contact  $\leq 18$  years old **(A)**. We also tested a conversion of the IGRA result in TB contacts  
 547  $\leq 18$  years old **(B)**. Variables included in the adjusted model exhibited univariate p-  
 548 values  $\leq 0.2$  (**Table 2** for details). Additionally, we showed a probability curve for negative  
 549 IGRA results versus IGRA-positive at baseline by age **(C)** and versus IGRA-conversion  
 550 by age **(D)**. Arrows indicates IGRA negative result probability in cut-off age of 10 and  
 551 15 years of age **(C and D)**, correspondingly)

552 Abbreviations: IGRA: Interferon-Gamma Release Assays, AFB: acid-fast bacilli

553

554 **Supplementary Figure 1. Scheme of the procedures and flowchart of the study. (A)**  
 555 Procedures carried out from the identification of contacts of people with TB. Information  
 556 on potential contacts was obtained during the initial interview of the enrolled TB index  
 557 case participant. Visits were made at the baseline, on days 6, 12, 18 and 24. **(B)** The IGRA  
 558 was performed on all the contacts enrolled in the study, in addition to those who had a  
 559 negative or indeterminate IGRA result. They had to repeat the test at month 6, while for  
 560 contacts with a positive result at baseline it was not necessary. **(C)** The flowchart shows  
 561 that the study enrolled 1795 contacts of 592 index TB cases and that in this study, to  
 562 evaluate the cohort of contacts, contacts with loss to of follow-up and those with  
 563 indeterminate IGRA results were excluded, contacts  $>18$  years old as well.

564 Abbreviations: IGRA: Interferon-Gamma Release Assays, TB: tuberculosis

Figure 1

[Click here to access/download;Figure;Fig\\_1\\_transmission\\_IJID.tif](#)

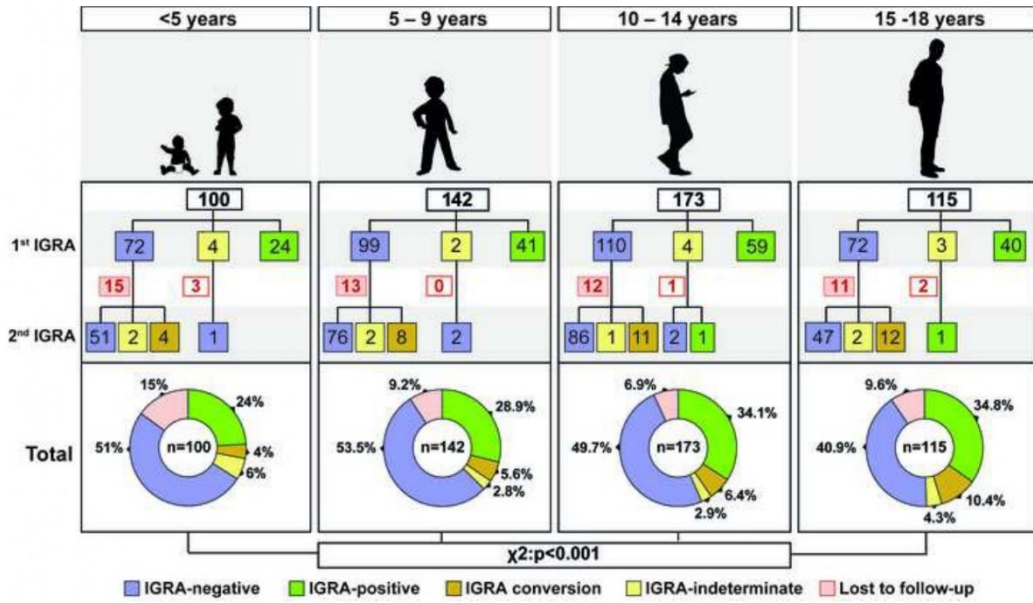


Figure 2

[Click here to access/download;Figure;Fig\\_2\\_transmission\\_IJID.tif](#)

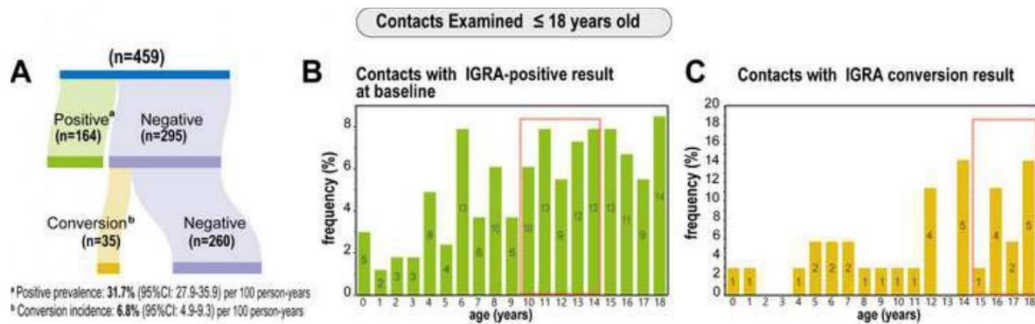
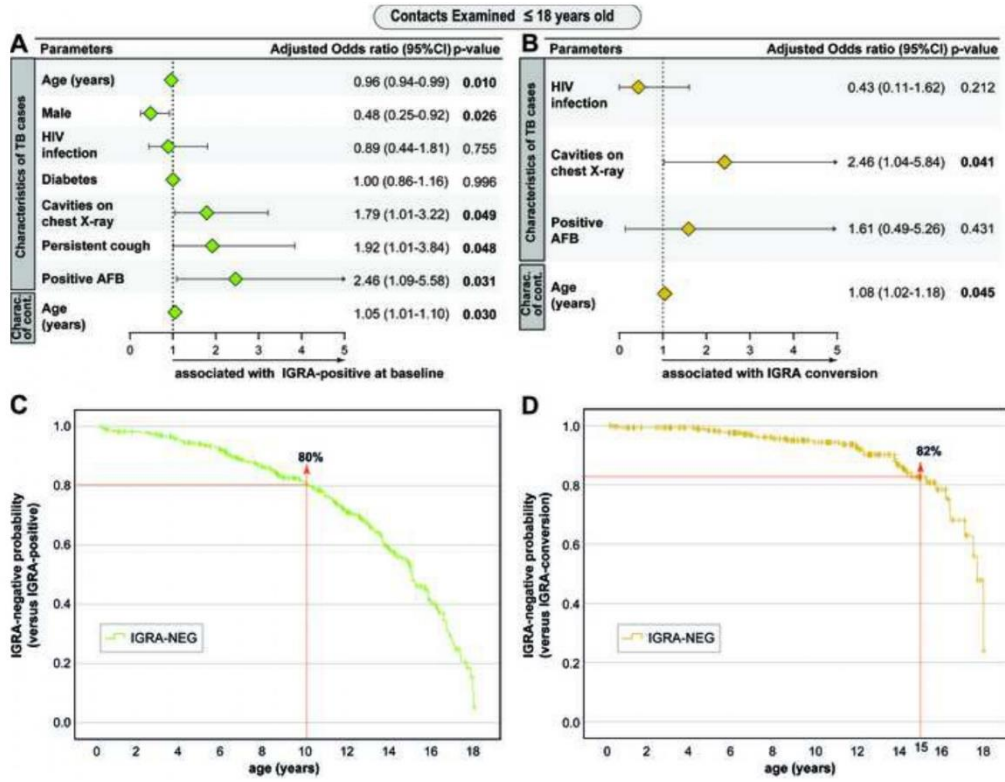




Figure 3

[Click here to access/download;Figure;Fig\\_3\\_transmission\\_IJID.tif](#)





1	<b>SUPPLEMENTARY MATERIAL</b>	
2		
3		
4		
5		
6	<b>Content</b>	
7	<b>Overall study design</b>	<b>Page 5</b>
8	<b>Supplementary Table 1</b>	<b>Page 2</b>
9	<b>Supplementary Figure 1</b>	<b>Page 6</b>
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		

31 **Overall study design**

32 Clinical and demographic data (sex, age, symptoms, race, alcohol, drugs and tobacco  
33 consumption, and comorbidities), chest x-ray, blood and smear samples of the TB cases  
34 were obtained at baseline, in the second month and at the end of treatment (month 6) <sup>1</sup>.  
35 After the diagnosis of the index TB case, all contacts identified were invited to participate  
36 in RePORT-Brazil. Those contacts who agreed to participate were screened with a medical  
37 evaluation, IGRA, and chest X-ray at baseline; the IGRA test was repeated in six months  
38 if negative at baseline. In addition to the above in-person visits, telephone calls were  
39 performed every six months until month 24 for clinical follow-up regarding TB symptoms.  
40 Contacts with a positive IGRA result at baseline did not repeat the IGRA at month six.

41

42

43

44 **Reference**

- 45 1. Arriaga MB, Amorim G, Queiroz ATL, et al. Novel stepwise approach to assess  
46 representativeness of a large multicenter observational cohort of tuberculosis patients: The  
47 example of RePORT Brazil. *Int J Infect Dis* 2020; **103**: 110-8.  
48 2. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Pediatric TBSC. The risk of tuberculosis  
49 in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis.  
50 *Lancet* 2020; **395**(10228): 973-84.

51

52

53 **Supplementary Table 1.** Characteristics comparison between close contacts excluded and  
 54 included of study.

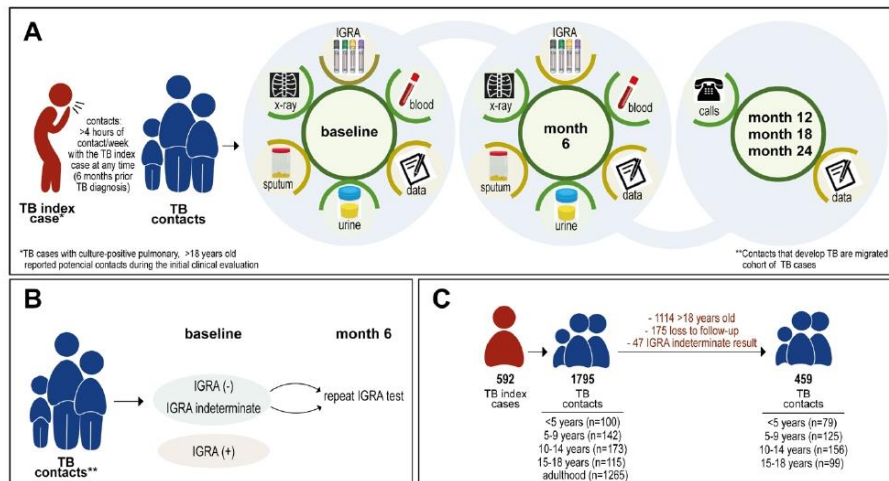
Characteristics	Excluded* (n=71)	Included (n=459)	p-value
<b>Characteristics of the TB contacts</b>			
Age – median (IQR)	8 (4-15)	11 (6-15)	0.921
Male sex – no. (%)	36 (50.7)	231 (50.3)	1
Race/Ethnicity – no. (%)			0.466
White	13 (18.6)	82 (17.9)	
Black	8 (11.4)	85 (18.5)	
Asian	0 (0)	1 (0.2)	
Pardo	49 (70)	288 (62.7)	
Indigenous	0 (0)	3 (0.7)	
BCG scar – no. (%)	71 (100)	432 (94.1)	0.037
HIV-infection– no. (%)	2 (2.8)	7 (1.5)	0.345
Smoking – no. (%)	3 (4.2)	14 (3.1)	0.487
Passive smoking – no. (%)	15 (21.7)	146 (31.9)	0.094
Alcohol consumption – no. (%)	6 (8.5)	39 (8.5)	1
Illicit drug use – no. (%)	2 (2.8)	9 (2)	0.648
Income – no. (%)			0.023
More than a minimum wage	23 (33.3)	150 (34.1)	
Equal or less than a minimum wage	18 (26.1)	185 (42)	
Without income	28 (40.6)	105 (23.9)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )-median (IQR)	17.5 (15.6-20.8)	18.1 (15.6 - 21.4)	0.416
<b>Symptoms of TB– no. (%)</b>			
Cough	1 (4.2)	33 (8)	1
Fever	0 (0)	6 (1.4)	1
Weight Loss	0 (0)	10 (2.4)	1
Fatigue	1 (4.2)	10 (2.4)	0.465
Night sweats	1 (4.2)	2 (0.5)	0.156
Chest pain	0 (0)	6 (1.4)	1
Other comorbidities– no. (%)	20 (28.2)	93 (20.3)	
<b>Characteristics of TB cases</b>			
Age – median (IQR)	33 (26-42)	35 (25 -42)	0.072
Male sex – no. (%)	41 (57.7)	278 (60.6)	0.697
Race/Ethnicity – no. (%)			0.301
White	9 (12.9)	50 (11)	
Black	16 (22.9)	85 (18.7)	
Asian	1 (1.4)	1 (0.2)	
Pardo	43 (61.4)	311 (68.5)	
Indigenous	1 (1.4)	7 (1.5)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )-median (IQR)	20.5 (18.4 -23.6)	20.3 (18.3 - 22.5)	0.539
Income – no. (%)			0.05

More than a minimum wage	30 (44.1)	150 (33.5)	
Equal or less than a minimum wage	28 (41.2)	157 (35)	
Without income	10 (14.7)	141 (31.5)	
<b>Smoking – no. (%)</b>	29 (40.8)	247 (53.8)	0.055
<b>Passive smoking – no. (%)</b>	22 (31.9)	158 (34.5)	0.786
<b>Alcohol consumption – no. (%)</b>	51 (71.8)	383 (83.4)	0.38
<b>Illicit drug use – no. (%)</b>	27 (38)	189 (41.2)	0.697
<b>HIV infection – no. (%)</b>	2 (2.8)	7 (1.5)	0.329
<b>Glycemia status – no. (%)</b>			0.442
Diabetes	23 (32.4)	141 (30.7)	
Prediabetes	30 (42.3)	174 (37.9)	
Normoglycemia	18 (25.4)	144 (31.4)	
<b>Positive AFB – no. (%)</b>	57 (80.3)	350 (76.3)	0.398
<b>Cavities on chest X-ray– no. (%)</b>	26 (37.7)	207 (45.4)	0.244
<b>DST – no. (%)</b>			0.065
Sensitive	66 (94.3)	396 (87.2)	
Rifampicin-Isoniazid resistance	2 (2.9)	10 (2.2)	
Rifampicin resistance	0 (0)	0 (0)	
Isoniazid resistance	2 (2.9)	48 (10.6)	
<b>Symptoms of TB– no. (%)</b>			
Cough	61 (85.9)	438 (95.4)	0.543
Fever	59 (83.1)	373 (81.3)	0.87
Weight Loss	61 (87.1)	420 (91.9)	0.179
Fatigue	64 (90.1)	381 (83)	0.164
Night sweats	48 (67.6)	329 (71.8)	0.482
Chest pain	51 (71.8)	327 (71.2)	1
<b>Persistence of symptoms– no. (%)</b>			
Cough	20 (32.8)	132 (30.1)	0.659
Fever	2 (100)	14 (100)	NA
Weight Loss	4 (5.6)	34 (7.4)	0.805
Fatigue	10 (19.2)	103 (25.6)	0.395
Night sweats	38 (53.5)	267 (58.2)	0.519
Chest pain	6 (11.5)	52 (12.9)	1

55 **Table note:** Data represent no. (%), except for age and BMI, which is presented as median and interquartile  
56 range (IQR). Continuous variables were compared using the *U* Mann Withney test and categorical variables  
57 were using the Pearson's chi-square test. Age categories: based on the previous study (Martinez et al., 2020).  
58 \*Excluded : Indeterminate IGRA results (n=51) or who did not have the second IGRA performed (when  
59 applicable) (n=20).

60 *Definition of alcohol consumption:* Past or current any consumption of alcohol. *Definition of passive smoking:*  
61 Living with someone who smokes. *Definition of illicit drug use:* Past or current illicit drug use (marijuana,  
62 cocaine, heroin or crack). *Definition of income:* monthly money received in the household, categorized in  
63 wage on this study. One Brazilian minimum wage was \$266/month (The World Bank), the average value in  
64 the period (2015-2019). This information was collected from the parents of those  $\leq 18$  year old or their  
65 caregivers. *Definition of persistence of symptoms:* Patients who in the initial evaluation interview (month 0)  
66 reported indicated symptom and in the evaluation of visit 2 (month 2) still reported having such symptom.  
67 *Definition of Pardo ethnicity:* mixture of European, black and Amerindian. Other comorbidities: include  
68 cancer, kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, allergies, and asthma.  
69 Comorbidities were reported by parents or legal caregivers in  $\leq 18$  years old contacts. In TB cases, diabetes

70 was defined according to baseline HbA1c, following American Diabetes Association (ADA) guidelines [11].  
71 Patients were classified as having diabetes ( $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$ ), prediabetes (PDM;  $\text{HbA1c} = 5.7\text{-}6.4\%$ ) or  
72 normoglycemia ( $\text{HbA1c} < 5.7\%$ ).  
73 The information from children  $< 5$  years old was collected from their parents or legal guardians. The  
74 information of those  $\geq 5$  years old collected from them together with the parents or legal caregivers. P-values  
75 marked with bold indicate statistical significance. The statistical analyzes were carried out only with contacts  
76 with second IGRA result. Contacts with Indeterminate IGRA result were excluded of the statistical analyzes.  
77 Abbreviations: TB: tuberculosis, yr.: years, BMI: Body Mass Index, AFB: acid-fast bacilli, Drug-  
78 susceptibility testing: DST, BCG: Bacille Calmette-Guérin, NA: Not applicable



**Supplementary Figure 1. Scheme of the procedures and flowchart of the study. (A)** Procedures carried out from the identification of contacts of people with TB. Information on potential contacts was obtained during the initial interview of the enrolled TB index case participant. Visits were made at the baseline, on days 6, 12, 18 and 24. **(B)** The IGRA was performed on all the contacts enrolled in the study, in addition to those who had a negative or indeterminate IGRA result. They had to repeat the test at month 6, while for contacts with a positive result at baseline it was not necessary. **(C)** The flowchart shows that the study enrolled 1795 contacts of 592 index TB cases and that in this study, to evaluate the cohort of contacts, contacts with loss of follow-up and those with indeterminate IGRA results were excluded. Abbreviations: IGRA: Interferon-Gamma Release Assays, TB: tuberculosis

## Atividades durante o doutorado

### Participação em Congressos e eventos internacionais

- **Union World Conference on Lung Health 2022** (Oral Abstract session)
- **South Africa RePORT International Meeting 2022** (Oral Presentation session)

**Título do abstract:** Determinants of losses in the tuberculosis infection cascade of care among children and adolescent contacts of pulmonary tuberculosis cases in Brazil

- **Union World Conference on Lung Health 2022** (Oral Abstract session)

**Título do abstract:** Mycobacterium tuberculosis infection among children and adolescent contacts of pulmonary tuberculosis cases in Brazil: a multi-center prospective cohort study

### Participação em Congressos Nacionais

- **17º Congresso Brasileiro de Pneumologia Pediátrica**

**Título do abstract:** Determinantes das perdas na cascata de cuidados da infecção por tuberculose entre crianças e adolescentes contatos de casos de tuberculose pulmonar no Brasil. (Apresentação de pôster).

**Título do abstract:** Infecção por *Mycobacterium tuberculosis* entre crianças e adolescentes contatos de casos de tuberculose pulmonar no Brasil: Um estudo de coorte prospectivo multicêntrico. (Apresentação oral tema livre)

## Produção científica

### Artigos publicados

- **Sobral, L.**, Arriaga, M. B., Souza, A. B., Araújo-Pereira, M., Barreto-Duarte, B., Sales, C., Rocha, M. S., Benjamin, A., Moreira, A. S. R., de Oliveira, J. G., Carvalho, A. C., Spener-Gomes, R., Figueiredo, M. C., Cavalcante, S., Durovni, B., Lapa-E-Silva, J. R., Kritski, A. L., Rolla, V. C., Sterling, T. R., Cordeiro-Santos, M., ... Andrade, B. B. (2022). Determinants of losses in the tuberculosis infection cascade of care among children and adolescent contacts of pulmonary tuberculosis cases: A Brazilian multi-centre longitudinal study. *Lancet regional health. Americas*, 15, 100358. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100358>
- Barreto-Duarte, B., Araújo-Pereira, M., Nogueira, B. M. F., **Sobral, L.**, Rodrigues, M. M. S., Queiroz, A. T. L., Rocha, M. S., Nascimento, V., Souza, A. B., Cordeiro-Santos, M., Kritski, A. L., Sterling, T. R., Arriaga, M. B., &



Andrade, B. B. (2021). Tuberculosis Burden and Determinants of Treatment Outcomes According to Age in Brazil: A Nationwide Study of 896,314 Cases Reported Between 2010 and 2019. *Frontiers in medicine*, 8, 706689. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.706688>

### **Artigos submetidos**

- Determinants of *Mycobacterium tuberculosis* Infection Among Child and Adolescent Contacts of People with Pulmonary Tuberculosis in Brazil: A Multi-center Prospective Cohort Study.