



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Mayara Lisbôa Soares de Bastos

**Incrementando o impacto do diagnóstico e do tratamento da infecção
latente tuberculosa na saúde pública: um estudo de efetividade,
sustentabilidade, viabilidade e custo-efetividade**

Rio de Janeiro

2021

Mayara Lisbôa Soares de Bastos

Incrementando o impacto do diagnóstico e do tratamento da infecção latente tuberculosa na saúde pública: um estudo de efetividade, sustentabilidade, viabilidade e custo-efetividade

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientadora: Prof. Dra. Anete Trajman

Coorientadores: Prof. Dr. Dick Menzies

Prof. Dr. Eduardo Faerstein

Rio de Janeiro

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

B327 Bastos, Mayara Lisbôa Soares de

Incrementando o impacto do diagnóstico e do tratamento da infecção latente tuberculosa na saúde pública: um estudo de efetividade, sustentabilidade, viabilidade e custo-efetividade / Mayara Lisbôa Soares de Bastos – 2021.
138 f.

Orientadora: Anete Trajman

Coorientadores: Dick Menzies

Eduardo Faerstein

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Tuberculose latente – Teses. 2. Análise de impacto orçamentário – Teses. 3. Prevenção de doenças – Teses. 3. Saúde pública – Teses. 4. Ensaio clínico – Teses. 4. Brasil – Teses. I. Trajman, Anete. II. Menzies, Dick. III. Faerstein, Eduardo. IV. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. V. Título.

CDU 616-002.5:614

Bibliotecária: Joice Soltosky Cunha – CRB 7 5946

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Mayara Lisbôa Soares de Bastos

Incrementando o impacto do diagnóstico e do tratamento da infecção latente tuberculosa na saúde pública: um estudo de efetividade, sustentabilidade, viabilidade e custo-efetividade

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em: 01 de fevereiro de 2021.

Coorientadores: Prof. Dr. Dick Menzies

McGill University

Prof. Dr. Eduardo Faerstein

Instituto de Medicina Social – UERJ

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Anete Trajman (Orientadora)
Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck
Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof.^a Dra Ethel Leonor Noia Maciel
Universidade Federal do Espírito Santo

Prof.^a Dra Márcia Ferreira Texeira Pinto
Fundação Oswaldo Cruz

Prof.^a Dra Marisa da Silva Santos
Instituto Nacional de Cardiologia

Rio de Janeiro

2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me amparar nos momentos difíceis e mostrar os caminhos nas horas incertas.

Dedico essa tese (e todas as minhas conquistas profissionais e pessoais) à minha mãe que, com palavras de apoio e por exemplos de sua vida, nunca me permitiu desistir. Dedico ao meu pai (*in memoriam*) que nunca deixou meu coração. Desde pequena ouvia histórias, contadas pela minha mãe, de como para ele o estudo e o trabalho eram importantes. Assim, mesmo não fisicamente presente, ele me influenciou.

Dedico essa tese às minhas irmãs Raphaela e Cinthia que fizeram muitos sacrifícios por mim. Abdicaram de conforto e sonhos para que eu alcançasse os meus. Não há palavras para expressar tamanha generosidade e nem palavras para expressar meu amor e agradecimento a vocês.

Agradeço aos inicialmente colegas de pós-graduação João Roberto Cavalcante e Letícia Rocha que rapidamente deixaram de ser colegas para se tornarem amigos! Obrigada pelo companheirismo, pelas muitas noites e fins de semana de estudos. Por compartilharem, experiências, conhecimentos e códigos do R. Mas mais do que tudo, agradeço por serem um ombro amigo nos últimos quatro anos. Os últimos anos foram mais leves com vocês.

To Tommy, Jon, Mercedes, Nick, and Saeedeh, thanks for all the partnership in the past years. I have worked in different research projects with each of you. I have been always amazed by your competence and professionalism. I also would like to thank for all the dinners, beers, baking (muffins, brownies, and banana cakes), trivia nights, festivals, Costco shopping and more recently, the Zoom calls! Montreal would not be the same without you all.

To Chantal, Fede and Liv. First, thanks for all the technical support during the ACT-4 study. It was a truly challenging study, and this thesis would not be possible without you. Second (and most importantly), thanks for all the friendship, the continuous emotional support since I have arrived in Montreal, and for motivating me to pursue my goals!

À minha orientadora Prof. Anete Trajman. Desde os tempos da graduação me aceita como aluna, me guiando em escolhas não só profissionais como pessoais. Nesses últimos

10 anos (sim 10 anos, passa rápido!) me ofereceu inúmeras oportunidades acadêmicas e profissionais. Particpei de congressos nacionais e internacionais, participei de inúmeros projetos de pesquisa, estudei em universidades internacionais (algo inimaginável para minha realidade financeira), aprendi um novo idioma (*Oui, je parle un peu Français*) e publiquei em revistas de alto impacto! Obrigada pelas oportunidades, paciência, confiança, carinho, e pela sua exigência acadêmica que me faz crescer diariamente. Sem a sua orientação, nada teria sido possível.

To Professor Dick Menzies, my co-supervisor in this thesis, and main supervisor in many other projects in the past 9 years. Many thanks for all the opportunities, guidance, good ideas, good sense of humor, and for your enormous patience. Even when I was a medical student, with no knowledge in Epidemiology and with a broken English, you have accepted me as a student, to work in relevant projects. Thanks for all the mentoring moments, not only in research, but also for all the guidance in my professional choices. For sure, you have been an inspiration for me to continue working with Epi, TB and Public Health.

Ao meu coorientador, Professor Eduardo Faerstein, agradeço por me receber em minha troca de casa e por me acompanhar durante todo esse processo que foi meu doutorado, gentilmente cedendo os bolsistas do Centro Brasil de Saúde Global para coleta de dados de parte da minha tese.

Agradeço ao *Canadian Institutes of Health Research* (CIHR grant #FRD331745) por financiar meu salário nos últimos dois anos.

Finalmente, agradeço ao Instituto de Medicina Social da UERJ e ao seu corpo docente e técnico. Agradeço o comprometimento acadêmico do Instituto com os alunos. Eu ingressei no doutorado em um grave momento de crise financeira da UERJ, professores e funcionários com meses de salários atrasados. O Instituto não interrompeu as atividades em nenhum momento e as disciplinas foram mantidas com o mesmo rigor acadêmico. Agradeço a enorme generosidade.

RESUMO

BASTOS, Mayara Lisbôa Soares de. **Incrementando o impacto do diagnóstico e do tratamento da infecção latente tuberculosa na saúde pública**: um estudo de efetividade, sustentabilidade, viabilidade e custo-efetividade. 2021. 138 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

O tratamento da infecção latente da tuberculose (ILTb) é crucial para eliminar a doença. Esta tese, apresentada em dois artigos, avalia a efetividade, a sustentabilidade, a viabilidade, a razão de custo-efetividade e o impacto orçamentário de um programa de investigação para detecção e tratamento da ILTB em contatos intradomiciliares de pacientes com tuberculose no Brasil. No primeiro artigo, dois ensaios controlados consecutivos foram conduzidos. Avaliamos a efetividade, a sustentabilidade, e a viabilidade de uma intervenção em saúde pública que teve o objetivo de aumentar a proporção de início do tratamento para ILTB entre os contatos intradomiciliares de pacientes com tuberculose pulmonar ativa. No primeiro ensaio clínico controlado, 12 clínicas foram submetidas a uma avaliação padronizada, incluindo questionários administrados a pacientes com tuberculose, seus contatos intradomiciliares e profissionais de saúde, e uma análise da cascata do cuidado da ILTB. Seis clínicas foram então randomizadas para receber atividades para fortalecer o manejo da ILTB, incluindo treinamento em serviço, organização do processo de trabalho e soluções adicionais específicas de cada clínica de acordo com resultados da avaliação padronizada. No segundo ensaio, uma avaliação semelhante, mas simplificada, foi realizada em duas clínicas, que então receberam treinamento intensivo inicial e treinamento em serviço fornecido por um médico. No segundo artigo, avaliamos a razão de custo-efetividade e o impacto orçamentário ao expandir um programa fortalecido de investigação e tratamento da ILTB entre contatos intradomiciliares no Brasil. Duas estratégias otimizadas sobre o manejo dos contatos intradomiciliares foram comparadas com a situação atual (*status quo*) no Brasil: 1) detecção de tuberculose ativa apenas e 2) detecção de tuberculose ativa e investigação e tratamento de ILTB. Nos dois ensaios controlados, na fase de avaliação, foram observadas lacunas de conhecimento entre todos os grupos de entrevistados e, embora muitos contatos tenham sido identificados, poucos iniciaram o tratamento de ILTB. Após a implementação das soluções, o número de contatos que iniciaram o tratamento da ILTB por 100 pacientes com tuberculose aumentou em 10 [intervalo de 95% de confiança (IC): -11, 30] no primeiro estudo, em comparação com 44 (IC 95%: 26, 61), no segundo ensaio controlado. Em nossas avaliações econômicas, na estratégia otimizada de investigação e tratamento da ILTB os custos para ter um contato intradomiciliar completando o tratamento da ILTB seriam a metade daqueles para encontrar um paciente com TB ativa (158,6 vs. 299,7 dólares norte-americanos). Resultariam ainda em um importante impacto na endemia, 4.001 casos de TB seriam evitados e custariam 12% do orçamento nacional para TB. Uma abordagem de saúde pública com avaliação padronizada, seguida por treinamento inicial e treinamento em serviço intensivo mostrou-se promissora para expandir o tratamento da ILTB no Brasil.

Palavras-chave: Tuberculose. Infecção latente da tuberculose. Cascata do cuidado. Contatos intradomiciliares. Custo-efetividade. Impacto orçamentário.

ABSTRACT

BASTOS, Mayara Lisbôa Soares de. **A public health approach to increase treatment of latent tuberculosis infection**: a study of effectiveness, sustainability, feasibility and cost-effectiveness. 2021. 138 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

This thesis, presented in two articles, evaluates the effectiveness, sustainability, feasibility, cost-effectiveness and budgetary impact of a program that investigates and treats latent tuberculosis infection (LTBI) among household contacts (HHC) of patients with active tuberculosis in Brazil. In the first article, we presented the results of two consecutive control trials, where we evaluated the effectiveness, sustainability and feasibility a public health intervention that aimed to increase the proportion of initiation of treatment for ILTB among HHC of patients with active tuberculosis. In the first trial, twelve clinics underwent a standardized evaluation, including questionnaires administered to tuberculosis-patients, contacts and healthcare workers and clinical data on the cascade-of-care for contacts. Six clinics were then randomized to receive LTBI strengthening activities, including monthly in-service training work process organization, and implementation of specific local solutions. In the second trial, a similar but streamlined evaluation was conducted in two clinics, who then received initial and subsequent intensive in-service training provided by a physician. In the second article, we evaluated the cost-effectiveness and budget impact of scaling-up an enhanced tuberculosis HHC program in Brazil. Two enhanced HHC management strategies were compared to the current HHC management situation in Brazil (status quo). HHC cascades-of-care were conceptualized for the status quo and for two enhanced HHC strategies: 1) active tuberculosis detection only and 2) active tuberculosis detection and LTBI investigation and treatment. In both studies, at the evaluation phase, knowledge gaps among all interviewee groups were observed, and although many contacts were identified, few started LTBI treatment. Following the implementation of solutions, the number of contacts initiating treatment per 100 TB patients increased by 10 [95% confidence interval (CI): -11, 30] in the first study, compared to 44 (95%CI: 26, 61), in the second study. In our economic evaluation, we found that for an enhanced HHC management cascade-of-care, the costs to have one additional HHC to complete LTBI treatment would be half of those to find one additional active TB patient (united states dollars, 158.6 vs USD 299.7). Considering the current epidemiologic TB situation in Brazil, the enhanced HHC management that would include LTBI investigation beyond active TB case finding would result in 4,001 averted cases utilizing 12% of the Brazilian TB budget. A public health approach with standardized evaluation, local decisions for improvements, followed by intensive initial and in-service training appears promising to scale up LTBI management.

Keywords: Tuberculosis. Latent tuberculosis infection. Cascade-of-care. Household contacts. Cost-effectiveness. Budgetary impact.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Espectro da tuberculose, da exposição a doença.....	12
Figura 2	Aplicação e leitura da prova tuberculínica	14
Quadro 1	Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS) e <i>End TB strategy</i>	19
Figura 3	Estratégias para eliminação da tuberculose.....	20
Figura 4	Perdas em cada etapa da cascata do cuidado da ILTB.....	26
Figura 5	Cascata do cuidado da ILTB entre contatos de casos índices de tuberculose de 12 clínicas de três municípios brasileiros.....	27
Figura 6	Desenho do estudo ACT-4.....	32
Figura 7	Modelo de pesquisa translacional.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE	Análise de Custo-Efetividade
ACT-4	<i>Enhancing the Public Health Impact of Latent Tuberculosis Infection Diagnosis and Treatment</i>
ACU	Análise de Custo-Utilidade
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CGDR	Coordenação-geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas
DALY	<i>Disability-Adjusted Life Year</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IGRA	<i>Ensaio de liberação de interferon gama</i>
ILTB	Infecção Latente Tuberculosa
IC	Intervalo de Confiança
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PIB	Produto Interno Bruto
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PPD	Derivado Proteico Purificado
PT	Prova Tuberculínica
QFT-GIT	<i>QuantiFERON® Gold-in-Tube Test</i>
QFT-PLUS	<i>QuantiFERON® TB Gold-plus</i>
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Year</i>
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
1 REVISÃO DE LITERATURA	12
2 OBJETIVOS	43
2.1 Objetivo geral	43
2.2 Objetivos específicos	43
3 MÉTODO E RESULTADOS	44
3.1 A public health approach to increase treatment of latent TB among household contacts in Brazil (artigo científico)	45
3.2 Scaling up investigation and treatment of household contacts of tuberculosis patients in Brazil: a cost-effectiveness and budget impact analysis (manuscrito)	80
4 DISCUSSÃO	123
CONCLUSÃO	130
REFERÊNCIAS	131
APÊNDICE - Outras produções bibliográficas durante o doutorado (2019-2020)	150

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é a principal causa de morte por doenças infecciosas em todo o mundo, com cerca de 1,4 milhões de óbitos anuais.(1) De acordo com estudos de modelagem matemática, mesmo com a implementação de novas tecnologias como vacinas, testes diagnósticos e regimes de tratamento para TB ativa, a eliminação da endemia não será alcançada sem a prevenção da doença por meio do tratamento da infecção latente tuberculosa (ILTB),(2) que acomete um quarto da população e é, portanto, a mais importante fonte de novos casos de TB.(3)

O tratamento da ILTB pode reduzir o risco de progressão para TB ativa em até 90%,(4) e está indicado em grupos com alto risco de adoecimento. Entre estes, destacam-se os contatos intradomiciliares dos pacientes de TB ativa.(5-8) Não somente o risco individual de adoecimento é elevado entre eles -- cerca de 12-15 vezes maior do que na população geral (9) - como também o risco atribuível populacional é maior entre os contatos intradomiciliares. Uma vez que cada caso de TB pulmonar ativa tem cerca de quatro contatos intradomiciliares.(10) Por essa razão, o tratamento da ILTB entre os contatos é considerado uma prioridade para o controle da endemia.(2, 11)

Reconhecendo os benefícios do tratamento da ILTB, tanto individuais quanto populacionais, em 2018 a Organização das Nações Unidas (ONU) realizou uma Assembleia Geral do Alto Nível sobre TB e estabeleceu a meta de que 30 milhões de pessoas recebessem o tratamento preventivo da TB até 2022, entre estes 24 milhões de contatos intradomiciliares. Esta meta ambiciosa exigirá um aumento maciço do diagnóstico e tratamento de ILTB por programas nacionais de TB.(12)

Contudo, antes de iniciar o tratamento, os contatos precisam ser identificados, adequadamente avaliados tanto para confirmar ILTB quanto para descartar a TB ativa e receber a prescrição do tratamento indicado.(5, 13) Nesta complexa cascata do cuidado entre a identificação e o término do tratamento da ILTB, muitas perdas ocorrem, e apenas 18% dos contatos completam o tratamento.(13) No Brasil, os resultados podem ser ainda piores: apenas 2% dos contatos intradomiciliares completam o tratamento. (14)

As barreiras da cascata de cuidados da ILTB dos contatos intradomiciliares variam entre e dentro dos países. Podem ser devido à infraestrutura deficiente dos serviços de

saúde, barreiras ao acesso ao sistema de saúde, lacunas de conhecimento dos profissionais de saúde ou usuários dos serviços de saúde e estigma.(6, 13, 15) Desta forma, ressalta-se a importância das avaliações locais para entender quais problemas levam às perdas na cascata, e quais soluções específicas podem ser relevantes, efetivas, custo-efetivas e sustentáveis.

Assim, realizamos dois ensaios randomizados comunitários, controlados, consecutivos, em três cidades brasileiras: Rio de Janeiro, Recife e Manaus. Neles, objetivamos avaliar a efetividade, a sustentabilidade, e a viabilidade de uma intervenção em saúde pública que inclui uma avaliação padronizada seguida de soluções direcionadas para problemas identificados, com o objetivo de aumentar a proporção de início do tratamento para ILTB entre os contatos intradomiciliares de pacientes com TB pulmonar ativa. Por fim, avaliamos a razão de custo-efetividade e o impacto orçamentário ao expandir um programa fortalecido de investigação e tratamento da ILTB entre contatos intradomiciliares no Brasil.

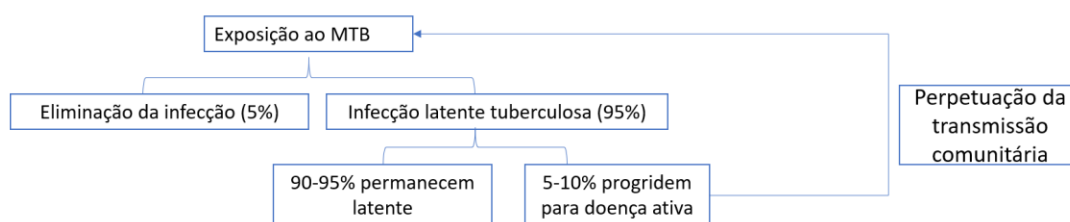
1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 A tuberculose, a infecção latente tuberculosa, o diagnóstico e o tratamento dessas condições no Sistema Único de Saúde (SUS)

A TB, causada pelo agente *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), é uma doença primariamente pulmonar,(16) mas pode acometer quase todos os órgãos (então chamada de TB extrapulmonar). A doença tem um espectro dinâmico, desde uma infecção assintomática até a doença ativa (Figura 1).(6, 16, 17)

A transmissão da TB se dá por aerossóis, quando pacientes com TB pulmonar ativa microbiologicamente confirmada (paciente índice de TB) expelem MTB em suas secreções pulmonares.(6, 16, 17) Uma vez infectadas, cerca de 95% das pessoas saudáveis não terão nenhuma manifestação clínica, não transmitirão a doença e a infecção entrará em um estado latente - a ILTB - que pode durar apenas alguns meses ou uma vida inteira.(6, 18)

Figura 1 - Espectro da tuberculose, da exposição a doença.



Fonte: criado pela autora.

Abreviaturas: MTB – *Mycobacterium tuberculosis*, TB: tuberculose

Estima-se que entre os indivíduos com ILTB, cerca de 5% a 10% reativarão a doença ao longo da vida. O risco é maior nos primeiros dois anos após a infecção, mas outras doenças ou terapias medicamentosas que suprimem o sistema imunológico aumentam o risco de reativação a qualquer momento.(5, 6, 11, 17, 19)

Alguns grupos populacionais com ILTB têm um risco individual de adoecimento elevado como pessoas vivendo com HIV/aids (do inglês Human Immunodeficiency Virus)

ou em uso de medicações imunossupressoras.(9, 20, 21) Entre os contatos intradomiciliares de TB ativa, não somente o risco individual de adoecimento é elevado, cerca de 12-15 vezes maior do que a população geral,(9) como também o risco atribuível populacional é maior entre os contatos intradomiciliares. Uma vez que cada caso de TB pulmonar ativa tem cerca de quatro contatos intradomiciliares.(10) Este último grupo é definido como aqueles que dormiram na mesma casa pelo menos uma noite por semana, ou passaram mais de uma hora na casa por pelo menos cinco dias por semana, nos três meses anteriores ao diagnóstico do paciente índice.(10, 11, 22, 23)

Atualmente, há dois testes diagnósticos disponíveis no Brasil, a prova tuberculínica (PT) e os ensaios de liberação de interferon gama (IGRA). O último grupo representado pelo teste comercial QuantiFERON® TB Gold Plus- (QFT-PLUS, Quiagen). Apesar desses dois grupos de testes não serem perfeitos, são igualmente aceitáveis para o diagnóstico da ILTB.(6, 11, 16)

A PT mede a reação à tuberculina, que contém antígenos específicos e não específicos de MTB.(24, 25) No Brasil, a tuberculina usada é o derivado proteico purificado (PPD)-RT 23, aplicada por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 mililitros.(26) A inoculação do PPD provoca uma resposta imunológica de hipersensibilidade tardia e resulta na formação de um enduredo na pele 48 a 72 horas após a aplicação do teste.(24, 25) O maior diâmetro transversal da área do enduredo palpável deve ser medido e o resultado registrado em milímetros (Figura 2).

O tamanho do enduredo determina o resultado do teste.(24) No Brasil, a PT é considerada positiva quando o resultado é maior que cinco milímetros.(27) Porém, diferentes pontos de corte são utilizados para indicar o tratamento da ILTB, dependendo de fatores de risco, o que torna complexa a interpretação do teste.(24)

Em uma meta-análise, independente do ponto de corte (i.e. 5 mm ou 10 mm), a sensibilidade agrupada da PT foi de 77%.(28) Sua especificidade varia, dependendo da população estudada; é baixa (59%) em populações vacinadas pela BCG (uma vez que o PPD inclui antígenos presentes na vacina), e alta (97%) em populações não previamente vacinadas.(28) Atualmente, novas tuberculinas estão sendo estudadas. Essas novas tuberculinas não contêm antígenos presentes na BCG, aumentando a

especificidade em populações vacinadas.(29, 30) Contudo, ainda não estão disponíveis no Brasil.

Figura 2 - Aplicação e leitura da prova tuberculínica.



Fonte: <https://en.wikipedia.org/wiki/Tuberculin>.

No ensaio por QFT-PLUS, realiza-se a quantificação *in vitro* da resposta imune celular pela detecção de interferon-gama, uma citocina liberada pelas células T, sensibilizadas pelo estímulo com antígenos específicos de *MTB*.(31) Esse teste é uma versão atualizada de um outro ensaio de quantificação de interferon-gama, *QuantIFERON-TB Gold in Tube (QFT-GIT)*. O QFT-PLUS foi lançado no mercado com a premissa de ser mais sensível que o QFT-GIT em populações imunossuprimidas. Contudo, uma revisão sistemática comparou os dois testes em uma mesma população, resultando em especificidade e sensibilidade similares, aproximadamente 91% e 98%, respectivamente.(32) Essa revisão sistemática não encontrou estudos que comparam o QFT-PLUS com a PT.

O IGRA apresenta outras vantagens em relação à PT: além da maior especificidade, são mais fáceis de padronizar e implementar em laboratório, e têm menor risco de evento adverso por não expor diretamente o paciente ao antígeno.(31) Normalmente, o resultado está disponível em 24 horas e como requerem uma única visita à unidade de saúde, não há o risco da perda de resultado pelo não comparecimento do paciente.(33, 34) Atualmente, os resultados são categorizados e independentes de fatores de risco: são definidos como positivos ou negativos, o que facilita sua interpretação.(34) Em compensação, a PT apresenta uma série de vantagens em relação ao IGRA.(34) É mais estável: uma vez positiva sempre positiva, e quando em um primeiro teste o resultado é negativo, os critérios de conversão são bem definidos.(24) Os testes do tipo IGRA são instáveis em testes seriados, há muitas reversões e conversões espontâneas.(35-37) Em alguns estudos, cerca de 15% dos pacientes apresentam resultados indeterminados, e é

necessário repetir o exame.(28, 35) Por fim, a PT ainda é o teste mais custo efetivo no Brasil.(33) Assim, é o único exame disponível na rede pública de saúde para detecção de ILTB no Brasil.(27)

Contudo, os dois testes (IGRA e a PT) são falhos em predizer o risco de TB ativa. O valor preditivo positivo destes testes, varia entre 1,5% e 2,7% e seria necessário tratar, dependendo do teste utilizado, entre 33,7 e 67,3 pessoas para prevenir um caso de TB ativa.(38) Em 2017, a OMS publicou um documento sobre o perfil de um teste ideal para identificar, dentre pessoas com ILTB, aquelas que progrediriam para TB ativa nos dois anos subsequentes. Estes novos testes devem ter uma sensibilidade mínima de 75% e ótima de 90% e um número necessário para tratar inferior a 10-25 pessoas para prevenir um caso de TB.(39)

Entre os testes mais estudados e promissores estão as assinaturas do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) do hospedeiro. Em uma recente revisão sistemática,(40) cinco assinaturas de RNAm foram identificadas como promissoras para identificar progressão de um estado subclínico ou latente para TB ativa, e apenas uma atingiu os padrões mínimos da OMS, Sweeney3_2016, com uma acurácia de 75% e valor preditivo maior que 5,8%.(40) Nenhum biomarcador foi endossado pela OMS. Assim, os dois testes diagnósticos comercialmente disponíveis são a PT e os IGRA, apesar de todas as suas fragilidades.

Os grupos de alto risco de adoecimento devem receber o tratamento. Esta é a única forma eficaz de prevenir o desenvolvimento da doença, uma vez que a vacinação com Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) não é eficaz na prevenção do adoecimento, atua apenas evitando as formas graves da doença em crianças pequenas.(41)

Há atualmente diversos regimes terapêuticos disponíveis, com redução de risco de progressão entre 60-90%.(4) No Brasil, pode-se utilizar um regime de 6 ou 9 meses de isoniazida ou outro de 4 meses de rifampicina.(27) Os regimes com 9 meses de isoniazida e 4 meses de rifampicina têm eficácias semelhantes (cerca de 90%),(42) mas o último é mais seguro (menos eventos adversos grave)(42-44), tem uma adesão 15% superior(42) e é mais barato quando comparado aos regimes com isoniazida.(45)

Antes de iniciar o tratamento da ILTB, é importante que a TB ativa seja excluída,(5) pois como mencionado adiante, o tratamento da TB doença é feito com uma combinação de quatro fármacos, e não uma, como a ILTB. Entretanto, nenhum dos testes diagnósticos comercialmente disponíveis da ILTB é capaz de distinguir a doença ativa da forma latente. (34) Para detecção da doença ativa, quatro principais tecnologias são utilizadas:(16) técnicas de imagem (como

radiografia de tórax), microscopia (avaliação dos esfregaços de espécimes clínicos), métodos baseados em cultura e testes moleculares. Enquanto os exames de imagem devem ser usados para triagem, exames microbiológicos são essenciais para confirmar a doença.(16)

O esfregaço de espécimes clínicas (baciloscopia ou BAAR) é o teste com menor sensibilidade e com maior variabilidade, entre 20%-60%, dependendo do método usado, das condições laboratoriais, da qualidade do espécime e da carga bacilar da amostra.(46) Mas tem a vantagem de ser simples e menos custoso. Por essas razões, é o teste mais utilizado em países de baixa renda. A cultura é o teste padrão ouro, entretanto o resultado demora entre 2-8 semanas, uma vez que o MTB é um germe de crescimento lento.(16)

Mais recentemente, os testes rápidos moleculares têm ganhado mais importância, pela acurácia, rapidez do resultado dos exames e por ser custo-efetivo em diversos cenários.(16) No Brasil, o teste utilizado é o *Xpert® MTB/RIF* (GeneXpert, Cepheid Inc., Sunnyvale, Califórnia, Estados Unidos). O *Xpert® MTB/RIF* foi incorporado pelo SUS nos municípios brasileiros com maiores taxas de incidência.(27, 47) O teste detecta, em menos de duas horas, o DNA do MTB e o gene *rpoB*, responsável pela maioria dos casos de resistência à rifampicina, o principal fármaco para o tratamento da TB.(48) O *Xpert MTB/RIF* pode ser realizado com escarro e alguns espécimes extrapulmonares como líquido cefalorraquidiano e linfonodo.(49) Mais recentemente, uma nova versão dos cartuchos para plataforma *Xpert* foi lançada no mercado, o *Xpert MTB/RIF Ultra*. Em amostras pulmonares, a sensibilidade é de 88% e especificidade de 96% para o diagnóstico de TB.(50)

O tratamento da TB doença é efetivo, com 82% de taxa de sucesso em condições pragmáticas.(1) O regime recomendado pela OMS é feito por seis meses, com uma combinação de quatro fármacos: rifampicina, isoniazida, pirazinamida, e etambutol, em dose fixa combinada. Entretanto, a longa duração e possíveis eventos adversos graves (principalmente hepatotoxicidade) resultam em taxas de abandono inaceitáveis.(1)

Após essa breve exposição sobre aspectos clínicos da TB ativa e da ILTB, percebemos que a TB é uma doença curável e prevenível se a ILTB for tratada, e assim, de possível controle epidemiológico. Contudo, nos próximos subcapítulos, discutiremos como a carga da TB no mundo e no Brasil ainda é inaceitável, e como o tratamento da ILTB ainda é um desafio.

1.2 Magnitude da endemia da tuberculose no mundo e no Brasil

Estima-se que um quarto da população mundial tenha ILTB,(3) e que apenas no ano de 2019, 10 milhões de novos casos de TB ativa ocorreram, com cerca de 1,4 milhões de mortes.(1) Hoje a TB é a principal causa de morte entre as doenças infecciosas, ultrapassando a aids.(51) Pessoas vivendo com HIV/aids foram responsáveis por cerca de 8% de todos os casos e 15% das mortes por TB em 2019. O impacto sobre as crianças menores de 15 anos é igualmente impressionante: 1,2 milhões de novos casos e 230 mil mortes em 2019 (independentemente do status do HIV) ocorreram nesse grupo.(1)

Os casos de TB ativa não são uniformemente distribuídos no mundo: cerca de 30 países concentram 87% dos casos globalmente e assim são considerados prioritários pela OMS. A maior parte dos casos se encontram no Sudeste Asiático (44%), África (25%) e no Pacífico Ocidental (18%).(1) O Brasil, apesar de ser um país de taxa de incidência média, com cerca de 35 casos por 100.000 habitantes/ano, é considerado prioritário pela OMS, contribuindo com 73,684 casos em 2019.

Assim como no resto do mundo, os casos do Brasil são distribuídos de forma heterogênea. Atualmente, os municípios com maiores de taxas anuais de incidência são Manaus (104,6/100 mil habitantes), Rio de Janeiro (93,7/100 mil habitantes) e Recife (80,6/100 mil habitantes). Os maiores coeficientes de mortalidade, no ano de 2019, por sua vez, foram registrados em Recife (6,3/100 mil habitantes.), Belém (6,0/100 mil habitantes), Porto Alegre (5,3/100 mil habitantes) e Rio de Janeiro (4,6/100 mil habitantes).(52)

Apesar dos impressionantes números acima citados da endemia da TB, até 2019, alguns indicadores epidemiológicos mundiais mostravam uma relativa melhora. A taxa de incidência reduziu em 9% e a taxa de mortalidade em 14% entre os anos de 2015 e 2019. Cinquenta e quatro países já registravam uma taxa de incidência inferior a 10 casos por 100.000 habitantes e sete países considerados de alta carga da doença mantinham reduções anuais da taxa de incidência.(1) Contudo, essa pequena e relativa melhora tende a estagnar ou retroceder durante e após a epidemia pela COVID-19.

A sobrecarga dos sistemas de saúde com realocação de profissionais de saúde para o atendimento dos pacientes com COVID-19, falta de leitos, a cooptação da infraestrutura laboratorial para realização do diagnóstico da COVID-19, e contínuos períodos de confinamento populacional tendem a prejudicar o atendimento e o diagnóstico da TB.(1, 53, 54) Estudos de modelagens preveem um aumento da taxa de mortalidade em até 20% e da taxa de incidência entre 3%-9% nos próximos cinco anos.(55, 56) Em relação ao Brasil, houve uma redução em 11,7% na notificação de casos de TB em 2020, quando comparados ao mesmo período em 2019, acompanhado de uma redução de 16% na importação dos insumos laboratoriais (como redução dos cartuchos para plataforma *Xpert®*).(57)

A sobrecarga no sistema de saúde é quase inevitável em um contexto de uma epidemia com um vírus que se propaga rapidamente em uma população susceptível. Dessa forma, o fortalecimento do sistema de saúde e políticas de saúde pública com estratégias de controle da TB com definições de prioridades são necessárias.

1.3 Estratégias de controle da TB

Desde 1993, quando a OMS declarou a TB uma emergência de saúde pública,(58) diferentes metas foram definidas e estratégias foram implementadas na tentativa de eliminação da doença.(59, 60) Indicadores da TB foram incluídos nos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio e consistiam em reduzir a incidência pela metade até 2015 (comparando com a incidência em 1990) e eliminar a TB até 2050.(61) Até 2015, as estratégias e recomendações prioritárias tinham como foco a detecção precoce e o acesso universal ao tratamento da TB ativa. Alguns progressos foram feitos, a carga da doença diminuiu em todos os continentes e a taxa de mortalidade foi reduzida em 50%. Contudo, a lenta redução da taxa de incidência da TB, cerca de 2% ao ano globalmente, mantém a TB como uma grave endemia mundial.(62)

Reconhecendo a gravidade da situação, a OMS lançou em 2015 uma nova estratégia: *The End TB Strategy*.(63) Esta estratégia visa a reduzir em 90%, até 2035, a incidência e em 95% a mortalidade por TB. Com a visão de um mundo livre da

tuberculose, *The End TB Strategy* objetiva zero mortes por TB e a eliminação da TB como problema de saúde pública até 2050,(63) e estão em consonância com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, lançados em 2015 pelas Nações Unidas.(64)

Esta nova proposta é dividida em três pilares: novo enfoque na atenção, políticas públicas e de proteção social e inovação tecnológica.

Quadro 1 - Metas dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) e da *End TB strategy*.

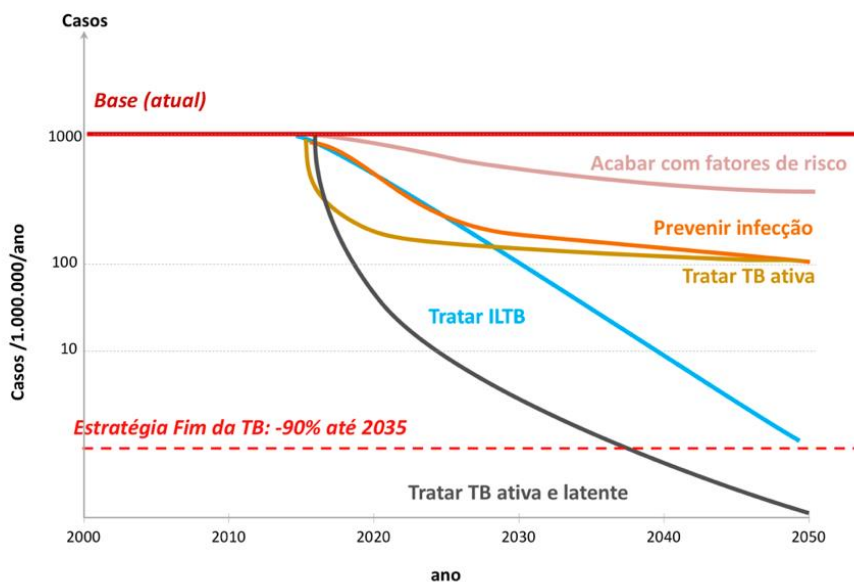
Indicadores	ODS 2030	End TB 2035
Redução das mortes por TB (comparada a 2015)	90%	95%
Redução da taxa de incidência de TB (comparada a 2015)	80%	90%

Fonte: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

No primeiro pilar, recomenda-se o diagnóstico precoce dos casos de TB, tratamento universal para todos os pacientes com TB, e o tratamento da ILTB em pessoas com alto risco de adoecimento, destacando-se contatos intradomiciliares e pacientes vivendo com HIV/aids.(63)

Entre as diversas inovações propostas, a inclusão do tratamento preventivo dentro da esfera do cuidado é um grande avanço introduzido pela *End TB Strategy*, pois recentes estudos de modelagem matemática incluindo países de alta carga da doença (Índia, China, e África do Sul)(2, 65) demonstram que tratar apenas a TB ativa não é suficiente para o controle e eliminação da doença. Sem o tratamento da ILTB, não se alcançarão os objetivos desejados (Figura 3).

Figura 3 - Estratégias para eliminação da tuberculose.



Fonte: Dye C, et al. Prospects for tuberculosis elimination. Annual review of public health. 2013;34:271-86.

Em relação ao segundo pilar, a OMS enfatiza a necessidade de fortalecimento de políticas públicas nos serviços de saúde e nos setores sociais. A redução da endemia dependerá em grande parte de propostas públicas que expandam o acesso a serviços de saúde, com prioridade para cobertura universal da saúde, além de políticas de proteção social.(63, 66)

Apesar desse pilar ser ambicioso - pois em muitos países de alta carga da doença, investimentos públicos, parcerias com outros setores da sociedade (como setor privado) serão necessários - (67, 68) estudos de modelagem econômica realizados na Índia e na África do Sul mostram que o aumento da cobertura dos serviços de saúde para pacientes com TB ativa e seus contatos não apenas é custo-efetivo,(67) como reduz custos catastróficos para os pacientes e seus familiares.(69)

Por fim, no terceiro pilar é sugerida uma “intensificação da pesquisa e inovação tecnológica”. Além da produção de novas tecnologias como novos regimes terapêuticos mais curtos, mais seguros, e melhores testes diagnósticos tanto para TB ativa quanto para ILTB, estudos operacionais são fundamentais.(63) Os estudos operacionais permitem a aplicação, a implementação, o refinamento e a adoção de novas tecnologias nos sistemas de saúde. Por fim, a OMS reconhece, no documento da *End TB Strategy*,

que os estudos operacionais serão a chave para implementação de novas políticas pragmáticas.(66)

A *End TB Strategy* não será colocada em prática e seus indicadores não serão alcançados sem comprometimento governamental.(70) Dessa forma, em 2018, pela primeira vez na história, a ONU realizou uma Assembleia Geral do Alto Nível sobre TB com mais de mil participantes e chefes de estado de 54 países.(12)

Os países signatários dessa resolução, incluindo o Brasil, se comprometeram em fornecer tratamento da TB ativa para cerca de 40 milhões de pessoas entre 2018 e 2022. Em relação à ILTB, o seu rastreamento sistemático foi incluído para os grupos populacionais com alto risco de adoecimento como contatos intradomiciliares e pessoas vivendo com HIV/aids. Ademais, devem fornecer tratamento da ILTB para ao menos 30 milhões de pessoas, incluindo 6 milhões de pessoas vivendo com HIV/aids, 20 milhões de contatos intradomiciliares de pessoas com TB com mais de cinco anos de idade e outros cinco milhões de contatos menores de cinco anos.(12)

No contexto brasileiro, a presença do SUS garante a universalidade aos serviços de saúde com uma ampla cobertura da atenção primária à saúde (cerca de 63% em 2017). Um estudo no município do Rio de Janeiro mostrou que a presença da Estratégia da Saúde da Família foi associada a melhores desfechos do tratamento da TB doença com aumento das taxas de sucesso do tratamento em até 32%.(71) Por outro lado, os programas de proteção social como os de transferência de renda representam vantagens para o alcance das metas da *End TB Strategy*.(72) Em dois estudos com dados nacionais, a alta cobertura do Programa Bolsa Família foi associada não somente a melhores desfechos do tratamento(73) como também à redução em 4% na taxa de incidência da TB ativa.(74)

O Brasil contribui historicamente com estudos de TB com participação em grandes ensaios clínicos terapêuticos(42, 43, 75-77) e diagnósticos,(47) mas estudos operacionais em TB no Brasil ainda são escassos.(78) Entretanto, recentemente, a Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose, em conjunto com o extinto Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), hoje Coordenação-geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas (CGDR), lançou um plano nacional

de pesquisa em TB em que há um comprometimento de uma agenda de pesquisa que atenda à demanda nacional, incluindo estudos operacionais.(78)

Como adiante exposto, o objeto de pesquisa da presente tese se insere no contexto das recomendações da *End TB Strategy e do Alto Nível da ONU*, PNCT e REDE-TB. Conduzimos um estudo operacional de implementação de possíveis estratégias para o fortalecimento do programa de ILTB no cenário do SUS.

1.4 Grupos populacionais com alto risco de progressão para TB ativa

A imunossupressão celular aumenta substancialmente o risco de adoecimento por TB.(16, 79) Os pacientes vivendo com HIV/aids que não estejam em uso de terapia antirretroviral e que tenham ILTB têm um risco de 10% ao ano de desenvolver TB ativa, isto é, em 10 anos, se essas pessoas não forem tratadas, praticamente todas desenvolverão a doença.(20, 21)

Outras condições que afetam a imunidade, como o uso de medicações imunossupressoras,(80) transplante de órgãos sólidos(81) ou de medula óssea(82) e diálise (83), também aumentam o risco de progressão. O risco varia de acordo com a condição ou fármacos utilizados.(8) Pacientes transplantados com órgãos sólidos têm um risco similar ao das pessoas vivendo com HIV/aids (entre 70%-100%),(81) enquanto pacientes em diálise têm um risco 8% maior de ter a doença quando comparados à população geral.(83)

O risco de progressão depende de outros fatores além da imunidade, a exposição ao MTB e por conseguinte a infecção recente aumenta o risco de adoecimento (maior risco nos dois primeiros anos).(10, 23) Desta forma, contatos de pacientes com TB ativa, principalmente os intradomiciliares, têm alto risco individual de progressão para a doença. Além disso, a investigação de contatos também é fundamental para detectar novos casos-índice. Em duas revisões sistemáticas,(10, 22) a prevalência de TB ativa variou de 1% a 5%, dependendo da infectividade dos casos-índice e do número de contatos expostos. A prevalência combinada de ILTB foi de 51,5% em países de baixa e média renda(10) e de 28,1% nos países de alta renda.(10)

Quando comparados à população geral, o risco de adoecimento entre contatos intradomiciliares é entre 12 e 15 vezes maior, e entre estes, crianças menores de cinco anos têm o maior risco de adoecimento.(5) Em uma recente meta-análise de dados individuais com 48 estudos incluídos, o risco acumulado de TB ativa nos primeiros dois anos após a exposição foi de até 20% em crianças menores de cinco anos, e o tratamento da ILTB preveniu em até 90% o adoecimento por TB entre as crianças com PT ou *quantiferon* positivo.(84) Dessa forma, muitos países com restrições orçamentárias recomendam que a investigação e tratamento da ILTB em contatos intradomiciliares seja realizada prioritariamente nas crianças de menos de cinco anos de idade.(5)

Embora tenham um risco individual menor do que pessoas com imunossupressão (principalmente os pacientes vivendo com HIV/aids), os contatos intradomiciliares representam um grupo populacional maior, porque cada paciente índice tem, em média, quatro contatos intradomiciliares.(10) Dessa forma, o impacto do tratamento da ILTB entre contatos no controle da endemia é importante, uma vez que o risco atribuível populacional é maior nesse grupo.(8, 10) Pelo exposto, a investigação de contatos tanto para doença ativa quanto para ILTB é uma ação programática essencial para o controle da endemia. Entretanto, são múltiplos os desafios, como se discute a seguir.

1.5 Os benefícios e os desafios do tratamento da ILTB

Os benefícios

Há vastas e robustas evidências de que o tratamento da ILTB não apenas reduz o risco individual de adoecimento em populações de alto risco, como pode ser uma importante estratégia para o controle da doença em nível populacional.(7, 8)

Em estudos populacionais conduzidos nas décadas de 1950 e 1960(85-87) em comunidades do Alasca de difícil alcance com altas taxas de incidência de TB ativa, Comstock e colaboradores mostraram que o rastreamento de TB ativa e o tratamento da ILTB nessas comunidades reduziram a taxa de incidência de TB em até 60%, com manutenção do efeito nas duas décadas seguintes.(85) Os dados de persistência do

efeito devem ser interpretados com cautela: em 20 anos, outros possíveis fatores associados à TB podem ter mudado. Por exemplo, a redução de desigualdades socioeconômicas pode estar associada a essa redução continuada da incidência. Contudo, em um estudo similar em comunidades com altas taxas de incidência da doença na Groenlândia na década de 1960, o tratamento com 9 meses de isoniazida reduziu a taxa de incidência de TB ativa nessas comunidades em 32% no primeiro ano de acompanhamento do estudo e em 20% nos seis anos seguintes, o que corrobora os achados de proteção duradoura de Comstock.(88)

Mais recentemente, um ensaio comunitário randomizado em oito bairros com altas taxas de incidência do município do Rio de Janeiro (240/100.000 habitantes) comparou grupos que receberem a prática rotineira de tratamento de TB ativa com grupos experimentais, em que a intervenção incluiu o rastreo e o tratamento de ILTB entre os contatos intradomiciliares. Nos cinco anos de estudo, a incidência de TB ativa aumentou em 5% nos bairros controle e reduziu em 15% nos bairros que receberam a intervenção.(89)

Em análise de dados secundários de populações indígenas do Canadá, Estados Unidos e Groenlândia entre 1960 a 2015, observaram-se reduções anuais na incidência de TB ativa associadas ao tratamento da ILTB (-10%; IC 95%.-3; -18%).(90)

O efeito individual do tratamento da ILTB em populações de alto risco é inquestionável e já foi demonstrado em uma série de ensaios clínicos que incluem os mais variados grupos de risco.(4, 42-44, 75) Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados, que comparou o uso de isoniazida por 6-9 meses com placebo, encontrou um redução de 36% no risco de desenvolvimento de TB ativa (*odds ratio* 0,64; IC 95% 0,48; 0,83).

Em pessoas vivendo com HIV/aids, desde o final da década de 1990, três importantes revisões sistemáticas da Cochrane demonstraram o efeito benéfico do tratamento da ILTB nesse grupo.(91-93) A mais recente, publicada em 2010, incluiu apenas ensaios clínicos randomizados e o tratamento da ILTB foi comparado com placebo. O efeito do tratamento reduziu o risco de TB ativa em 36%; quando os grupos foram estratificados pelo resultado da PT, aqueles que tinham um resultado positivo, se beneficiaram mais, o risco de TB ativa diminuiu em 64%.(92) Em outro recente estudo,

o tratamento da ILTB reduziu em 37% a mortalidade por todas as causas em pacientes vivendo com HIV/aids, independentemente do uso de terapia antirretroviral.(94)

No contexto brasileiro, o estudo THRio avaliou o efeito do tratamento da ILTB em pessoas co-infectadas pelo HIV, acompanhadas em 29 unidades de saúde do Rio de Janeiro. O tratamento da ILTB reduziu a incidência de TB ativa em 13% e a mortalidade em 24% nos grupos randomizados para intervenção.(95) O efeito na incidência de TB na população de estudo permaneceu nos sete anos subsequentes.(96)

Em pessoas não co-infectadas pelo HIV, o tratamento da ILTB foi avaliado em uma revisão sistemática publicada há quase duas décadas. Foram incluídos apenas ensaios clínicos, que compararam o tratamento da ILTB com placebo. Essa revisão incluiu grupos populacionais distintos, como os contatos intradomiciliares de TB ativa, pacientes em diálise ou transplantados renais e pacientes com silicose. O tratamento da ILTB reduziu o risco de progressão para TB ativa em 60% quando todos os grupos populacionais foram avaliados em conjunto. Não houve heterogeneidade da redução do risco entre os diferentes estratos populacionais.(97) Contudo, entre os quase 74 mil participantes incluídos nessa revisão,(97) 50% eram contatos intradomiciliares.

Estudos da década de 1970, com cerca de 25 mil pessoas, já mostravam o benefício individual do tratamento da ILTB entre contatos intradomiciliares, principalmente em grupos etários mais jovens.(98, 99) Corroborando esses resultados, em um recente estudo de modelagem matemática com dados globais de TB, estimou-se que a avaliação de contatos intradomiciliares de TB ativa resultaria em uma redução de 160 mil casos anuais de TB ativa e 100 mil mortes anuais em crianças menores de 15 anos.(100)

Por fim, a OMS, nas suas mais recentes diretrizes (publicadas em 2018), reconhecendo o impacto do tratamento da ILTB na saúde pública e os benefícios individuais, recomenda que o tratamento da ILTB seja expandido para todos os contatos intradomiciliares que tenham ILTB, independentemente da idade e da presença de comorbidades.(5)

Os desafios

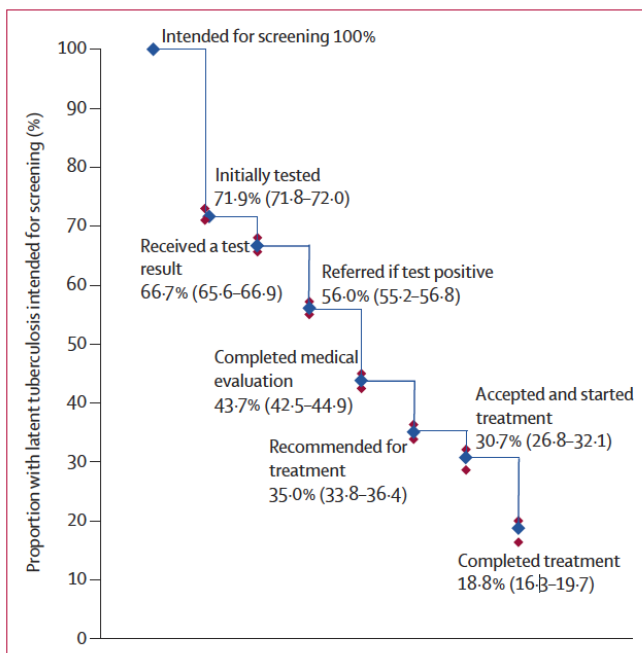
Apesar de a ampla literatura existente há mais de meio século demonstrar as vantagens em investigar e tratar a ILTB, até recentemente diretrizes nacionais e supranacionais (como OMS) não foram enfáticas nas recomendações sobre a investigação e o tratamento da ILTB, sugerindo por muitas vezes que a decisão do cuidado da ILTB era uma decisão individual do profissional de saúde.(7, 8) Essa falta de clareza nas recomendações associada às dificuldades inerentes ao diagnóstico e ao tratamento da ILTB fizeram com que as diferentes etapas da investigação e do tratamento da ILTB tenham sido negligenciadas, com redução do seu impacto na saúde pública.(7, 13)

Em 2016, as etapas do cuidado de ILTB que até então eram avaliadas separadamente, e com foco predominante na adesão ao tratamento, foram revisadas por Alsdurf e colaboradores,(13) e pela primeira vez, a cascata do cuidado da ILTB foi publicada como um processo único. A abordagem das etapas em forma de cascata permite quantificar a importância e o impacto cumulativo das perdas em cada etapa e propor soluções para enfrentar as barreiras presentes. Uma primeira proposta de cascata do cuidado à TB foi sugerida no ano 2000, pelo pesquisador brasileiro Ruffino-Netto,(101) e posteriormente expandida mundialmente pelos programas de aids(102) e diversas outras enfermidades.(103-105)

O modelo da cascata do cuidado da ILTB, proposto no presente estudo(13) e recentemente adotado pela OMS,(5) é composto pelas seguintes etapas: 1) expectativa de pessoas em risco (início da cascata, em 100%); 2) testagem inicial com PT ou IGRA; 3) resultado do teste; 4) encaminhamento para avaliação médica, se o resultado for positivo; 5) conclusão da avaliação médica; 6) recomendação do tratamento; 7) início do tratamento; 8) adesão ao tratamento.

Ao analisar a cascata, percebemos a magnitude do desafio do tratamento da ILTB (Figura 4). Há muitas barreiras antes do paciente ter um tratamento prescrito.(13) A perda mais substancial (30%) já acontece entre a identificação da população alvo (etapa 1) e o diagnóstico da ILTB (etapa 2).

Figura 4 - Perdas em cada etapa da cascata do cuidado da ILTB.



Fonte: Alsdurf H, et al. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2016;16(11):1269-78.

Apesar de existirem dois testes com mesmo grau de recomendação para o diagnóstico da ILTB, IGRA e a PT, desafios operacionais dificultam a realização desses exames.(7)

Em relação à PT, o teste mais usado nos países de baixa renda, algumas dificuldades merecem destaque: o desafio de treinar profissionais de saúde para realização do exame, a garantia da qualidade da administração do teste e o desabastecimento frequente de tuberculina.

Desde 2013, desabastecimentos focais já tinham sido relatados pelo *Center for Diseases Control and Prevention* dos Estados Unidos.(106, 107) Contudo, em 2014, o desabastecimento foi mundial, e ocorreu, em parte, pela interrupção da produção do principal fornecedor de PPD - o *Statens Serum Institut* em Copenhague, Dinamarca. Diversos países restringiram a realização da PT para populações com maior risco de adoecimento.(108-110) Os problemas de produção foram resolvidos, outras empresas passaram a produzir o PPD, mas com a alta demanda, a escassez mundial ainda permanece.

O PNCT, em 2014, publicou uma nota técnica que recomendava o uso da PT apenas em crianças menores de cinco anos e pessoas com imunossupressão, contatos

adultos intradomiciliares foram excluídos.(110) Apenas em agosto de 2018, quando o estoque de PPD foi reabastecido, a restrição foi revogada. Entretanto, em um país com o tamanho do Brasil, dificuldades logísticas para o reabastecimento para as diversas unidades de saúde ainda são encontradas.(111)

Em relação ao treinamento e à garantia de qualidade do teste, a OMS(112) e o PNCT(26) recomendam que apenas profissionais de saúde certificados podem realizar a PT. Para ser considerado capacitado, o profissional precisa aplicar e ler entre 80-100 exames, sendo necessárias realizações de leituras supervisionadas, duplo-cegas, com 80% de concordância com o leitor de referência.(26) Esse treinamento é longo e de difícil organização, o que resulta atualmente em poucos profissionais aptos a realizarem o exame e diminui a oferta da PT na rede pública, principalmente em um processo de descentralização da atenção primária.(26)

O outro teste disponível no país, o *QFT-PLUS*, é mais caro quando comparado à PT,(7) e não é custo-efetivo em diversos países de baixa renda, incluindo o Brasil.(113) Ademais, uma infraestrutura laboratorial é necessária para realização do exame,(16) e estudos já mostraram que fatores pré-analíticos e analíticos como diferenças no tempo de incubação, tempo entre a coleta do sangue e a incubação do soro, uso de diferentes kits, ou a realização do mesmo teste com os mesmos procedimentos, mas em laboratórios diferentes resultam em uma baixa reprodutibilidade do teste em condições pragmáticas.(114, 115)

O segundo principal gargalo na cascata do cuidado é a etapa 5: “avaliação médica”. Nessa etapa, uma pessoa que tenha um teste positivo para ILTB deve ser avaliada pelo médico para excluir TB ativa.(13) Diretrizes nacionais de diversos países (incluindo o Brasil) recomendam pelo menos a realização da radiografia de tórax para exclusão de TB ativa em qualquer pessoa que tenha indicação de tratar ILTB.(27, 116) Em muitos países de baixa e média renda, a radiografia de tórax não é amplamente disponível.(117) Em um inquérito realizado com 22 países de alta carga de TB, os maiores desafios para realização da radiografia de tórax foram o custo - cerca de 7 dólares norte-americanos, acesso a exames digitais e falta de radiologistas aptos para interpretar o resultado.(116) Os custos da radiografia de tórax geralmente recaem sobre o paciente e estes podem ser proibitivos para o início do tratamento da ILTB, caso o

exame não seja subsidiado pelos governos.(117) Em países de alta carga da TB a radiografia de tórax custa entre 1,5 e 42 dólares norte-americanos (média 7,8). Por exemplo, em uma família com quatro contatos intradomiciliares, custaria 31 dólares (cerca de 180 reais) para que o tratamento da ILTB fosse iniciado.(116, 117)

Em 2018, a OMS atualizou uma revisão sistemática e publicou algoritmos para auxiliar o profissional de saúde no processo de exclusão de TB ativa durante o processo de indicação do tratamento da ILTB, compreendendo que a realização de exames adicionais pode ser uma importante barreira.(5) Em crianças pequenas (menores de cinco anos) e pessoas vivendo com HIV/aids que não estejam em uso de terapia antirretroviral, o uso apenas do algoritmo clínico - sem necessidade de testes adicionais - apresentou sensibilidade de 89% para excluir TB ativa. Contudo, em pacientes que estejam em uso de terapia antirretroviral, ou adultos e crianças maiores de cinco anos que não tenham HIV/aids, a sensibilidade foi de cerca de 50%. Assim, para esse grupo populacional, a realização de radiografia de tórax ainda é indispensável, até que novos estudos sejam realizados.(5)

Perdas subsequentes acontecem em outras etapas, e apenas 18% dos indivíduos elegíveis completam o tratamento da ILTB. Historicamente, a adesão ao tratamento é um problema adicional.(118)

A monoterapia com isoniazida por 6-9 meses é o tratamento mais utilizado para o tratamento da ILTB no mundo. Todavia, o receio de evento adverso e o longo tratamento resultaram na hesitação por parte dos profissionais de saúde em indicar a terapia e na precária adesão ao tratamento pelos pacientes. Em duas revisões sistemáticas, as taxas de conclusão do tratamento da ILTB variaram de 18% a 95%, dependendo do grupo de risco.(119, 120) Os grupos de maior adesão foram pacientes vivendo com HIV/aids (adesão variando entre 55 e 95%) e os contatos intradomiciliares (53%-82%).

A baixa adesão e o risco de hepatotoxicidade estimularam investimentos substanciais dos pesquisadores em soluções alternativas – particularmente de regimes mais curtos.(4) Nos últimos 20 anos, numerosos ensaios clínicos randomizados mostraram que regimes de curta duração de até quatro meses,(42-44, 75, 121-123) contendo drogas da classe das rifamicinas, não foram inferiores ao tratamento com nove meses de isoniazida, são mais seguros(42, 44, 75, 121-125) e mais baratos que o

tratamento com mono-isoniazida.(45, 126) Em uma revisão sistemática, independentemente da população estudada, indivíduos que receberam regimes mais curtos tiveram melhor adesão ao tratamento (92%) quando comparados àqueles que receberam o tratamento com isoniazida (65%).(127) Com esses resultados promissores, a OMS, organizações nacionais e sociedades médicas já recomendam o uso desses novos regimes.(5, 27, 128) No Brasil, destaca-se o uso de quatro meses de rifampicina, já presente no manual de recomendações para o controle da TB,(27) em crianças menores de 10 anos pela facilidade da posologia líquida, e em indivíduos maiores de cinquenta anos e com hepatopatias, pela redução do risco de evento adverso.(124) Mais recentemente, em março de 2020, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) autorizou a incorporação do regime de três meses de rifapentina e isoniazida.(129). Espera-se, assim, que em breve esse regime terapêutico esteja disponível no SUS.

Outras estratégias também foram avaliadas para aumentar a adesão ao tratamento da ILTB. Em uma revisão sistemática, indivíduos que receberam algum tipo de apoio social (como aconselhamento do paciente, suporte familiar e da comunidade) tiveram uma adesão 40% maior ao tratamento.(127) Um outro estudo de modelagem econômica, com dados do Brasil, analisou o uso de tecnologias digitais para melhorar a adesão ao tratamento da ILTB: mensagens de texto telefônicas ou suporte por vídeo chamadas foram mais custo-efetivas quando comparadas ao grupo de pacientes que não recebeu nenhum apoio (130)

Outras possíveis razões foram identificadas como causa das perdas nas diferentes etapas da cascata, e foram classificadas em relação aos déficits do sistema de saúde ou questões sociais.(13) As principais questões sociais identificadas foram estigma dos pacientes, descrença dos pacientes em relação à ILTB, barreiras linguísticas, uso de substâncias ilícitas e dificuldades financeiras. Em relação ao sistema de saúde, destacam-se a descrença e o desconhecimento do profissional de saúde em relação ao tratamento da ILTB, indisponibilidade de exames, dificuldade de acesso aos serviços de saúde e obstáculos impostos pelas seguradoras de saúde.(13)

No Brasil, no contexto do SUS, o tratamento da ILTB não é apenas possível como também é ético.(131) A população brasileira dispõe de um sistema gratuito, universal,

com equidade(132) e com a atenção primária descentralizada, fatores identificados como importantes para adesão dos pacientes às diferentes etapas da cascata. Entretanto, até recentemente, o tratamento da ILTB não era uma prioridade no Brasil, que concentrava seus esforços na detecção e tratamento dos casos de TB ativa. Nunca houve um indicador nacional sobre investigação da ILTB entre grupos de alto risco, como prevalência de pessoas testadas e que iniciaram o tratamento da ILTB.

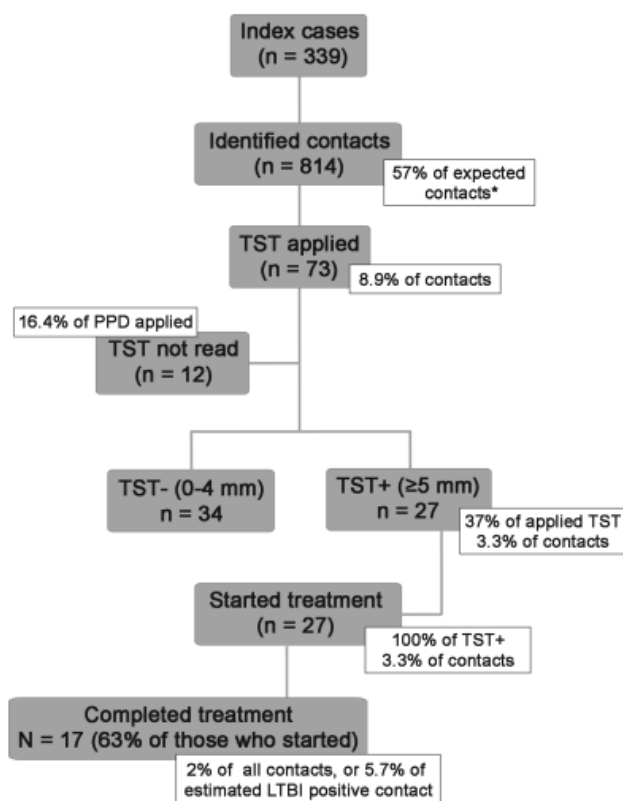
Em 2010, com a progressiva redução da taxa de incidência da TB ativa, o PNCT passou a sugerir que municípios com taxas de incidência menores do que 50/100.000 habitantes investigassem os contatos de casos índice de TB bacilífera, independentemente da idade ou da presença de comorbidades.(133) Sem uma clara recomendação, excluindo os municípios prioritários (i.e., com maiores taxas de incidência de TB) e sem estratégias públicas de implementação, essa expansão da recomendação não foi de fato implementada.

Com as novas recomendações da *End TB Strategy* da OMS e com as recentes evidências publicadas, as diretrizes de 2018 do PNCT recomendam o diagnóstico e o tratamento da ILTB, com ênfase na investigação de contatos, em todos os municípios do país.(27)

Ainda em 2018, o PNCT implementou um sistema de vigilância eletrônico para mapear o tratamento da ILTB no Brasil, contudo, esse sistema contém apenas a indicação para o tratamento da ILTB - por exemplo, imunossupressão ou contatos intradomiciliares- mas nenhum outro dado sobre a cascata de cuidado da ILTB é informado. Dessa forma, não há dados nacionais públicos sobre a cascata do cuidado da ILTB no Brasil e as possíveis barreiras.(134)

Contudo, em um inquérito realizado em três capitais com alta taxa de incidência de TB, apenas 3% de todos os contatos intradomiciliares identificados iniciaram o tratamento (Figura 5).(14) Um outro inquérito realizado em uma cidade de médio porte de São Paulo com alto Índice de Desenvolvimento Humano encontrou resultados um pouco melhores: 24% dos contatos identificados iniciaram o tratamento da ILTB.(135)

Figura 5 - Cascata do cuidado da ILTB entre contatos de casos índices de tuberculose de 12 clínicas de três municípios brasileiros.



Fonte: Salame FM, 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

1.6 Superando as barreiras da cascata do cuidado da ILTB: O estudo ACT4

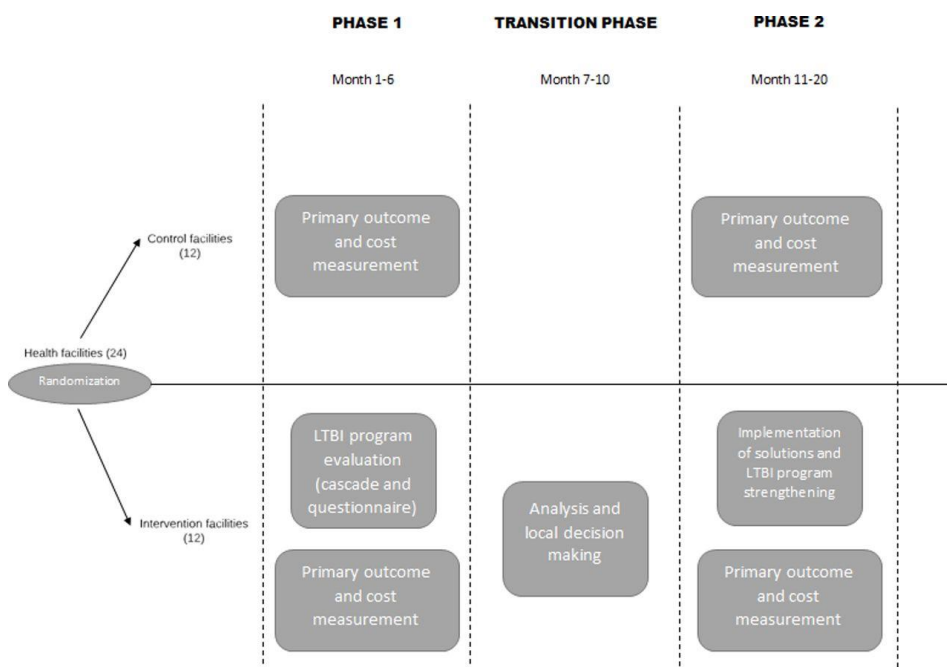
Os gargalos da cascata de cuidados da ILTB dos contatos intradomiciliares variam entre e dentro dos países, o que ressalta a importância das avaliações locais para entender quais problemas levam às perdas na cascata, e quais soluções específicas podem ser relevantes e efetivas.

Para compreender melhor as especificidades e demandas locais, em 2016 teve início um estudo de implementação, do tipo ensaio pragmático randomizado por grupos - o estudo *Enhancing the Public Health Impact of Latent Tuberculosis Infection Diagnosis and Treatment (ACT4)*, NCT 02810678 (www.clinicaltrials.gov). Aqui descreveremos brevemente o conceito deste estudo internacional, multicêntrico.

A pesquisa foi realizada em cinco países: Benin, Canadá, Gana, Indonésia e Vietnã.(136)

No estudo internacional, foram randomizadas 24 unidades de saúde, metade dessas receberam uma intervenção de saúde pública por 20 meses, o restante das unidades serviram como controle. A intervenção foi dividida em um primeiro momento em uma análise crítica da cascata do cuidado da ILTB, identificando as etapas com perdas mais significativas em cada etapa da cascata e o porquê dessas perdas. Em um segundo momento (fase de transição), os achados da primeira fase foram discutidos com gestores, diretores e profissionais de saúde os achados da fase 1, e possíveis soluções foram debatidas para superar as barreiras da cascata (Figura 6). Essas soluções foram implementadas por um período de 12 meses.(136)

Figura 6 - Desenho do estudo ACT-4



Fonte: 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.

O estudo piloto do ACT-4 foi realizado no Brasil [ReBEU1111-1154-2937 (www.ensaiosclinicos.gov.br)]. Como estudo piloto,(137, 138) apesar do conceito de

desenho de estudo semelhante, o projeto no Brasil foi diferente do estudo internacional, e lições aprendidas em nosso cenário foram aplicadas em outros locais do estudo.

Dessa forma, o estudo piloto foi concebido como um estudo independente, sendo o objeto desta tese. Avaliamos primeiramente a efetividade dessa intervenção em saúde pública em um ensaio clínico randomizado por grupos em 12 unidades de saúde localizadas no Rio de Janeiro, Recife e Manaus. Seis dessas clínicas receberam a intervenção, e outras seis constituíram o grupo controle. Ao fim desse primeiro estudo, iniciamos um segundo estudo nas quatro unidades de saúde do Rio de Janeiro. Nas duas clínicas que serviram de controle no primeiro estudo avaliamos a viabilidade de uma intervenção similar a original, porém simplificada. Nas clínicas que receberam a intervenção no primeiro estudo avaliamos a sustentabilidade da intervenção original.

Por fim, avaliamos a razão de custo-efetividade e o impacto orçamentário para expandir nacionalmente um programa de investigação para detecção e tratamento da ILTB, incluindo todas as etapas da cascata do cuidado da ILTB entre contatos intradomiciliares de pacientes com TB ativa.

Nos dois subseqüentes capítulos, discutiremos questões metodológicas de estudos de implementação e custo-efetividade.

1.7 Estudos de implementação – investigando a efetividade, a viabilidade e a sustentabilidade de intervenções

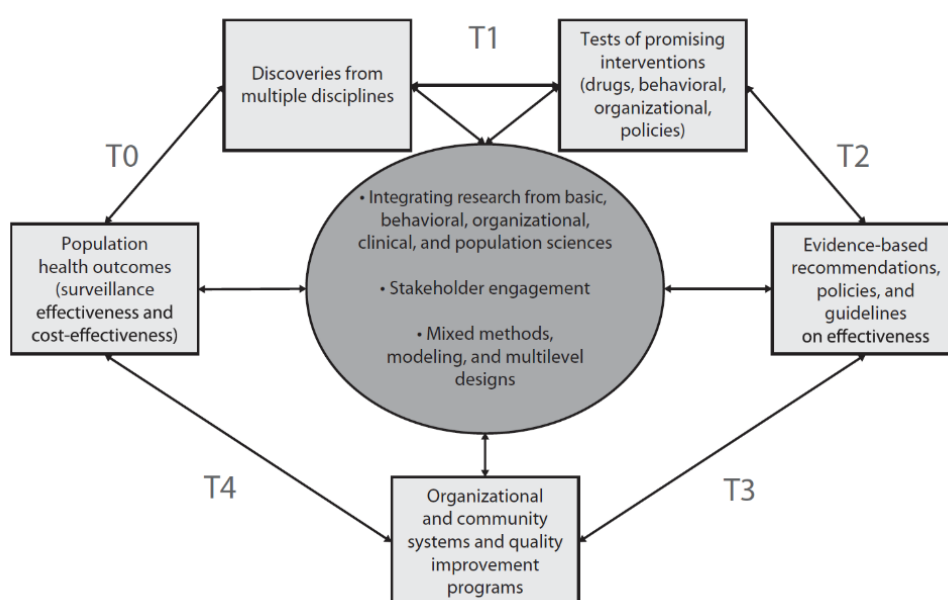
Um dos principais desafios enfrentados pela comunidade científica atualmente é colocar em prática, no “mundo real”, as evidências já conhecidas. Nesse contexto, surgiu a pesquisa translacional, que primariamente visava a diminuir os gargalos entre a pesquisa básica e a pesquisa clínica,(139) mas que nos últimos anos passou a ser um modelo mais abrangente.(139-143) Hoje entende-se a pesquisa translacional como tendo diferentes estágios: desde a pesquisa básica até a implementação das intervenções em cenários pragmáticos.

O modelo atual proposto pelo *National Institutes of Health* (NIH)(140) e por outros autores(143-145) envolve cinco etapas interligadas: inicia em como abordar um

problema de saúde (T0), passa por desenvolvimento de testes, medicamentos, ou intervenções não médicas (T1), continua com estudos epidemiológicos como ensaios clínicos randomizados (que avaliam efetividade ou eficácia) ou estudos observacionais de seguimento (T2) e termina com as etapas finais: os estudos de implementação (T3) e de avaliações econômicas em saúde (T4) (Figura 7).(140)

Nessa subseção, focaremos nos estudos de implementação, desenhos e suas medidas de desfechos.

Figura 7 - Modelo de pesquisa translacional em saúde.



Fonte: Glasgow RE, et al. National Institutes of Health approaches to dissemination and implementation science: current and future directions. American journal of public health. 2012;102(7):1274-81.

Estudos de eficácia são realizados sob condições estritamente controladas e têm como propósito investigar o que poderia funcionar em condições ideais. Já ensaios de efetividade tendem a ocorrer em condições menos controladas, ainda com supervisão de pesquisadores, e respondem à pergunta sobre o que funciona em condições mais realistas. Estudos de implementação tendem a se concentrar em como fazer as intervenções funcionarem de modo integrado a outras atividades presentes em programas e serviços de saúde.(144, 146)

A pesquisa de implementação pode concentrar-se em questões como a identificação de problemas para implementação; a compreensão dos fatores que dificultam ou facilitam o acesso a intervenções de saúde e o desenvolvimento de soluções para lidar com barreiras à implementação.(147) Tem como propósito determinar a melhor maneira de introduzir inovações em um sistema de saúde, seja para promover seu uso em larga escala ou para avaliar a sustentabilidade das intervenções. (140, 144)

Este modelo de pesquisa pode ter diferentes desenhos. Aqui dividiremos em três grandes categorias, propostas pelo NIH: estudos com comparação dentro dos centros, entre os centros; e entre e dentro dos centros.(144)

No primeiro grupo, o desenho mais frequente é do tipo pós-intervenção. É o modelo mais simples, e avalia a sustentabilidade e a mudança de práticas no sistema de saúde após a implementação de uma tecnologia. Outro importante desenho nesse grupo é o do tipo antes-depois da implementação da intervenção. Todos os centros recebem a nova intervenção, durante o mesmo período, e os desfechos são coletados antes e depois da implementação. Os efeitos atribuídos à nova estratégia de implementação são inferidos comparando parâmetros pré- e pós-intervenção. Este tipo de desenho pode examinar o impacto de uma estratégia de implementação complexa dentro de uma única organização (programas nacionais) ou em diferentes centros representativos de uma população (por exemplo, unidades de saúde).(148-150) Estudos do tipo antes-depois têm diversas limitações, não são randomizados, uso de dados retrospectivos para comparação do momento antes da intervenção, e viés histórico quando outros eventos durante o estudo podem ocorrer e afetam diretamente o desfecho.(151)

No grupo de comparação entre centros, existem os ensaios pragmáticos randomizados que comparam unidades que receberam a nova intervenção com as que mantêm as práticas habituais.(144) Em geral, a randomização ocorre no grupo (clínicas, organizações, comunidades) ao invés do nível individual, e os indivíduos pertencentes a cada grupo recebem ou não uma intervenção. Outro tipo de ensaio de implementação por grupos compara duas novas estratégias (desenhos em paralelo). Os grupos são randomizados para receber uma ou outra nova estratégia, as intervenções são

comparadas quantitativa e qualitativamente (“métodos mistos”) nos desfechos do processo de implementação.(152, 153)

Por último, há o grupo de estudos que compara as intervenções entre e dentro dos centros. No desenho tradicional do tipo *cross-over* os grupos originalmente randomizados para intervenção passam a ser controle e os grupos de controle passam a receber a intervenção; este desenho em estudos de implementação é limitado, uma vez que a intervenção foi implementada e o efeito permanece no grupo originalmente randomizado para intervenção, sem período de *wash-out*.(154) Uma solução são ensaios randomizados do tipo escalonados. Neste tipo de estudo, de início todas as unidades (grupos) estão sob as práticas habituais (braço de observação). Posteriormente, em intervalos regulares (ex. a cada mês), um grupo é randomizado para passar do braço controle para a intervenção sob avaliação. Esse processo continua até que todos os grupos tenham sido expostos à intervenção. A coleta de dados continua durante todo o estudo, de modo que cada grupo contribui com desfechos sob os períodos de observação e de intervenção.(144, 155). Exemplos deste tipo de estudo em TB no Brasil são o THRio(95) e o estudo *roll-out* do teste rápido molecular Xpert® MTB/Rif.(47)

Além das peculiaridades de desenho, estudos de implementação aferem e comparam diferentes desfechos. A efetividade também pode ser aferida quando o estudo tem um método misto em que se avaliam a efetividade da intervenção e os elementos para implementação da intervenção concomitantemente.(144, 156)

Outros desfechos particulares aos estudos de implementação são os de aceitabilidade, adoção, viabilidade e sustentabilidade. A aceitabilidade é a percepção entre gestores, profissionais de saúde e pacientes se uma intervenção é aceitável para ser implementada. A adoção é a intenção inicial em empregar uma nova tecnologia. Estudos de viabilidade avaliam se uma intervenção pode ser realizada (ou mesmo adaptada) em um contexto particular; se pode ser implementada mais rapidamente, mais facilmente e sem a necessidade de treinamentos excessivos para implementá-la. Por último, estudos de sustentabilidade avaliam se mesmo sem o suporte da pesquisa (recursos financeiros, treinamentos), as intervenções permanecerão em uso.(147)

A sustentabilidade é considerada um dos pontos críticos dos estudos de implementação, particularmente em cenários com sistemas de saúde mais frágeis e com

recursos financeiros limitados.(157, 158) Parcerias com o terceiro setor podem ser importantes para a continuidade das soluções, assim como o engajamento das comunidades onde a intervenção foi implementada.(159, 160) Outro fator importante para a manutenção das intervenções é a possibilidade de adaptá-las aos contextos locais.(158, 161) Assim, entende-se que viabilidade e sustentabilidade são elementos que caminham juntos.

A sustentabilidade e viabilidade como desfechos podem ser aferidas em nível individual, i.e., se a intervenção continua a melhorar os desfechos de saúde, ou de uma forma organizacional, coletando informações sobre a permanência das políticas, práticas e atividades centrais das intervenções

1.8 Avaliações econômicas em saúde

Há crescente produção de novas tecnologias em saúde para detecção, prevenção e tratamento de doenças. Contudo, os sistemas de saúde nem sempre conseguem adotar e sustentar a oferta de tecnologias disponíveis, mesmo se efetivas, principalmente em cenários com restrições orçamentárias.(162)

Os estudos de avaliações econômicas em saúde, fechando o ciclo da pesquisa translacional,(140) têm como proposta apoiar a tomada de decisão sobre a incorporação de tecnologias a fim de maximizar a eficiência na sua utilização, atender a demanda e garantir uma eficiente alocação de recursos.(163) Atualmente, alguns sistemas nacionais de saúde utilizam avaliações econômicas para decisão de incorporação de tecnologias,(164, 165) incluindo o Brasil.(166)

A escolha da tecnologia não deve considerar apenas os custos, i.e., a escolha não deve se basear na intervenção menos custosa. Para serem consideradas completas, as avaliações econômicas devem comparar além dos custos, os desfechos das tecnologias concorrentes. Podem ser categorizadas em quatro tipos: custo-minimização, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício.(167) O que as diferencia são as medidas de desfechos analisadas e a como os resultados são apresentados.(168)

A análise de custo-minimização é utilizada quando os desfechos das intervenções comparadas são considerados equivalentes, resumindo a análise a uma simples

comparação de custos. Os desfechos são extraídos de resultados de meta-análises ou de estudos com dados primários, como ensaios clínicos. Quando uma intervenção é mais efetiva ou equivalente e mais barata quando comparada a outra, é chamada de uma intervenção dominante.(169, 170)

As análises de custo-efetividade (ACE) medem seus desfechos em unidades naturais (anos de vida salvos, casos evitados, internações evitadas, mortalidade, óbitos evitados). Os custos são expressos em unidades monetárias. Os resultados das ACE são obtidos por meio da divisão da diferença de custos das alternativas pela diferença das suas efetividades (equação 1).(167, 171)

Equação-Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)

$$RCEI = \frac{C1-C2}{E1-E2} \quad (1)$$

A RCEI informa o incremento no custo por cada unidade de desfecho a mais obtido caso a nova tecnologia seja implantada e a menor RCEI indica que a tecnologia é custo-efetiva para um dado. As ACE têm a vantagem de serem simples de interpretar, já que os desfechos não precisam ser transformados em unidades monetárias. Mas têm como desvantagem não podem comparar medidas de desfechos diferentes, por exemplo, anos de vida salvo vs. escore de gravidade de doença.(167)

Para comparação de diferentes medidas de desfecho, ou para comparar intervenções de diferentes áreas, utilizam-se as análises de custo-utilidade (ACU). O desfecho mais utilizado é o QALY - *quality-adjusted life year* (anos de vida ajustados por qualidade), que combina a quantidade (sobrevida) e a qualidade de vida na presença de um estado de saúde. A qualidade de vida é medida através de um escore de zero a um, onde zero representa morte e um representa saúde perfeita. Para obtenção do QALY, multiplica-se o tempo vivido com aquela qualidade de vida pelo escore. Por exemplo: um ano com “saúde perfeita” tem um QALY=1, enquanto meio ano com saúde perfeita tem QALY=0,5.(167, 172)

Outra medida utilizada é o DALY – *disability-adjusted life year* (anos de vida ajustados por incapacidade), recomendada pela OMS.(173, 174) O DALY é calculado

pelo somatório de dois componentes: o de mortalidade, representado pelos anos de vida perdidos decorridos de morte prematura, e o de morbidade, caracterizado pelos anos vividos com a incapacidade. Um DALY representa um ano de vida saudável perdido.(167, 173)

Por último, existem as análises de custo-benefício, uma expressão rotineiramente utilizada para se referir a qualquer análise econômica comparando tecnologias. Entretanto, análises de custo-benefício utilizam uma técnica específica. Os desfechos são convertidos em valores monetários e assim podem ser comparados diretamente com os custos da tecnologia avaliada. Esse tipo de análise é pouco utilizado nas avaliações econômicas em saúde, pela dificuldade em converter os eventos de saúde em unidades monetárias.(163)

As análises mais frequentes – pela sua aplicabilidade na área de saúde – são as de custo-efetividade e custo-utilidade. Descreveremos brevemente os componentes (intervenção, perspectivas, custos e variáveis de desfechos) e os principais métodos analíticos utilizados nas ACE.

As intervenções podem ser terapêuticas, diagnósticas, de rastreamento, preventivas e em cuidados de apoio. Importante também é definir qual será o comparador (o cenário base). Recomenda-se que seja o mais utilizado para a situação clínica de interesse e já incorporado pelos sistemas de saúde. Entretanto, pode-se comparar a nova tecnologia com um cenário “de não fazer nada”, desde que eticamente justificado.(167, 169)

A perspectiva da análise pode ser do sistema público de saúde (ou do sistema suplementar, quando aplicável), do paciente, ou de toda a sociedade. Ao optar por uma dessas perspectivas, a estimativa dos custos restringe-se ao que efetivamente é de responsabilidade financeira do cenário selecionado.(175) O SUS – onde o tratamento da TB e ILTB é realizado - pode atuar como pagador ou prestador. Essa distinção é importante pois os custos incluídos são distintos. Para o SUS pagador, todos os custos incorridos na avaliação da tecnologia estudada devem ser incluídos, como custos de prestação de serviços, procedimentos cobertos pela tabela de reembolso (medicamentos, internações, exames) e mesmo campanhas públicas. Geralmente, o orçamento do SUS é utilizado para estimar esses custos. No cenário em que o SUS é

gestor, os custos com medicamentos, pagamento de profissionais de saúde, insumos, devem ser estimados (ou aferidos) localmente, não sendo apropriado usar a receita do SUS para estimar os custos do órgão gestor local (por exemplo unidades de saúde). Nesse caso, pode-se consultar folhas de pagamentos, notas fiscais de prestações de serviços, e despesas administrativas locais (como gastos com serviços de água, luz, gás).(169)

Na perspectiva do paciente, todas as despesas do paciente devem ser estimadas, como as horas perdidas de trabalho ou custos do paciente com medicação, procedimentos e exames. Finalmente, na perspectiva da sociedade, os custos do sistema de saúde (seja como prestador ou pagador) e de pacientes devem ser incluídos.(169)

Os custos podem ser diretos ou indiretos. Os custos diretos podem ser na perspectiva do sistema de saúde (medicamentos, instalações, exames) ou na perspectiva dos pacientes e acompanhantes, que incluem entre outros deslocamentos, alimentação, compra de medicamentos e realização de exames.(176) Os custos indiretos se referem à utilização do tempo por pacientes e profissionais de saúde.(177) A conversão do tempo em valores monetários pode ser feita utilizando o valor da hora trabalhada.(177) Os dados de custos diretos relacionados ao órgão gestor são obtidos das bases nacionais, das entrevistas com gestores ou consultas à literatura publicada. Em relação aos custos (diretos e indiretos) dos pacientes, entrevistas ou questionários geralmente são aplicados.(169)

As fontes de dados dos desfechos nas ACE, em que as unidades naturais são utilizadas, são geralmente os ensaios clínicos randomizados sejam para avaliar eficácia, efetividade (em ensaios pragmáticos) ou sensibilidade e especificidade (em estudos diagnósticos). Na ausência de ensaios clínicos, estudos observacionais podem ser utilizados. Revisões sistemáticas e meta-análises são úteis para sintetizar os desfechos das intervenções, sendo aquelas que apenas incluem ensaios clínicos randomizados as mais robustas.(168, 178)

Um importante ponto de debate nas análises econômicas é definir se uma determinada intervenção estudada é considerada custo-efetiva. Para tal, alguns países adotam um limiar de custo-efetividade, i.e., abaixo desse determinado limiar, a estratégia

é considerada custo-efetiva, e pode ser incorporada pelo sistema de saúde.(169) No Brasil, apesar do Ministério da Saúde exigir que sejam realizadas avaliações econômicas antes de incorporar uma tecnologia no SUS, não há um limiar de custo-efetividade definido.(169, 179, 180) A OMS sugere um limiar que considera o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* do país. Tecnologias que custam menos que um PIB *per capita* para evitar um DALY seriam muito custo-efetivas, entre dois e entre uma e três vezes o PIB *per capita* seriam custo-efetivas e mais do que três vezes não seriam custo-efetivas.(181)

Complementando as avaliações econômicas, há as análises de impacto orçamentário, fundamentais no contexto de saúde pública e de orçamentos governamentais sempre finitos. Enquanto as ACE consideram o benefício a nível individual, a análise de impacto orçamentário projeta os gastos que a incorporação da tecnologia em questão irá acarretar a sistema de saúde em termos populacionais. Interessante observar que uma tecnologia nova pode ser custo-efetiva, mas o total de custos para disponibilização dessa tecnologia em âmbito populacional pode ultrapassar o teto orçamentário e assim dificultar sua incorporação.(182)

O impacto orçamentário incremental é calculado pela seguinte fórmula:

$$\frac{(\text{Número de indivíduos usando a nova tecnologia} \times \text{custo total da nova tecnologia}) - (\text{Número de pessoas usando a tecnologia atual} \times \text{custo total da tecnologia atual})}{\text{Número de pessoas usando a tecnologia atual}} \quad (2)$$

Os modelos de impacto orçamentários podem ser de dois tipos: o modelo estático ou determinístico e os modelos dinâmicos. O primeiro consiste na multiplicação simples do número de pessoas usando uma intervenção e seu custo. Este modelo tem a vantagem de ser de fácil compreensão, mas falha em capturar aspectos dinâmicos das doenças, e flutuações de mercado. Para atender a essas últimas demandas, são necessários modelos dinâmicos.(182)

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a efetividade, sustentabilidade, a viabilidade, a razão de custo-efetividade e o impacto orçamentário de um programa de investigação para detecção e tratamento da ILTB em contatos intradomiciliares no Brasil.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Avaliar a efetividade, a sustentabilidade e a viabilidade de uma intervenção em saúde pública que inclui uma avaliação padronizada seguida de soluções direcionadas para problemas identificados com o objetivo de aumentar a proporção de início do tratamento para ILTB no Brasil. (1º artigo)

2.2.2 Avaliar razão de custo-efetividade e o impacto orçamentário ao expandir um programa fortalecido de investigação e tratamento da ILTB no Brasil. (2º artigo)

3 MÉTODO E RESULTADOS

3.1 A public health approach to increase treatment of latent TB among household contacts in Brazil (artigo científico)

M. L. Bastos,^{1,2} O. Oxlade,³ A. Benedetti,^{2,4} F. Fregonese,² C. Valiquette,² S. C. C. Lira,^{5,6} D. Carvalho-Cordeiro,^{7,8} J. R. Cavalcante,¹ E. Faerstein,¹ M. F. M. Albuquerque,⁹ M. Cordeiro-Santos,^{10,11} P. C. Hill,¹² D. Menzies,^{2,3,4} A. Trajman^{3,13,14}

¹Social Medicine Institute, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil; ²Respiratory Epidemiology & Clinical Research Unit, ³McGill International TB Centre, and ⁴Departments of Epidemiology, Biostatistics & Occupational Health, and Medicine, McGill University, Montreal, QC, Canada; ⁵Recife Municipal Health Secretariat, Recife, PE, ⁶Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Pernambuco, Recife, PE, ⁷Manaus Municipal Health Secretariat, Manaus, AM, ⁸Programa de Pós-graduação em Enfermagem, Universidade Federal do Amazonas, Aggeu Magalhães Research Center, Fiocruz, Recife, PE, ⁹Tropical Medicine Post-Graduation Program, Amazonas State University, Manaus, AM, ¹⁰Tropical Medicine Foundation Dr Heitor Vieira Dourado, Manaus, AM, Brazil; ¹²Centre for International Health, Otago Medical School, University of Otago, Otago, New Zealand; ¹³Internal Medicine Post-Graduation Program, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, ¹⁴Primary Health Care Post-Graduation Program, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Correspondence to: Anete Trajman, Federal University of Rio de Janeiro, Rua Macedo Sobrinho 74/203, Humaitá 22271-080, Rio de Janeiro, Brazil. email: atrajman@gmail.com

Running head: Public health approach for LTBI treatment

SUMMARY

SETTING: Two consecutive trials were conducted to evaluate the effectiveness of a public health approach to identify and correct problems in the care cascade for household contacts (HHCs) of TB patients in three Brazilian high TB incidence cities.

METHODS: In the first trial, 12 clinics underwent standardised evaluation using questionnaires administered to TB patients, HHCs and healthcare workers, and analysis of the cascade of latent TB care among HHCs. Six clinics were then randomised to receive interventions to strengthen management of latent TB infection (LTBI), including in-service training provided by nurses, work process organisation and additional clinic-specific solutions. In the second trial, a similar but streamlined evaluation was conducted in two clinics, who then received initial and subsequent intensive in-service training provided by a physician.

RESULTS: In the evaluation phase of both trials, many HHCs were identified, but few started LTBI treatment. After the intervention, the number of HHCs initiating treatment per 100 active TB patients increased by 10 (95% CI –11 to 30) in the first trial, and by 44 (95% CI 26 to 61) in the second trial.

DISCUSSION: A public health approach with standardised evaluation, local decisions for improvements, followed by intensive initial and in-service training appears promising for improved LTBI management.

KEY WORDS: cascade of care; latent tuberculosis infection; implementation; public health

Introduction

TB preventive treatment of latent TB infection (LTBI) reduces the risk of TB progression by 60–90%.^{1–3} Contacts of newly diagnosed infectious TB patients are considered the highest priority for LTBI treatment.³ However, a meta-analysis has shown that as losses occur at all stages of the of the LTBI care cascade,⁴ less than 30% of eligible persons start LTBI treatment.⁴

Reasons for loss to follow-up before LTBI treatment initiation is poorly understood, as most previous studies have examined reasons for treatment non-completion. Losses vary by setting and can be due to weak health service infrastructure, knowledge gaps in healthcare workers (HCWs) or health service users, and stigma.^{4–6}

We conducted two consecutive controlled trials to enhance the LTBI cascade of care among household contacts (HHCs) of newly diagnosed pulmonary TB patients in Brazil.

METHODS

Study design and objectives

Two separate trials were conducted in Brazil in parallel with an international trial.⁷ The first trial was conducted in Brazil between March 2015 and April 2017 in Rio de Janeiro (RJ), Recife (PE) and Manaus (AM) (Figure 1). This trial began with a 7-month evaluation phase (situational analysis) at 12 clinics, including a standardised assessment of management of HHCs of newly diagnosed bacteriologically confirmed pulmonary TB patients. Six clinics (two per city) were then randomised using parallel group cluster randomisation (see Supplementary Data) to implement activities to strengthen the LTBI programme among HHCs (“intervention clinics”) for 12 months. The remaining six clinics served as controls. Each intervention clinic was asked to implement activities tailored to resolve the problems identified during evaluation at that clinic.

The second trial was conducted in four clinics in Rio de Janeiro, from October 2017 to October 2018. This evaluated the effectiveness of a similar, but streamlined evaluation, and more standardised strengthening activities in two clinics, that had not previously received any strengthening activities (i.e., they

were control clinics during the first trial). One control clinic in the first trial could not participate in the second trial because of violence in the surrounding areas; this was replaced by a new clinic with similar characteristics (Figure 1, Supplementary Tables S1 and S2). Sustainability was evaluated in the two clinics that had served as intervention clinics in the first trial. During the second trial, these two clinics did not receive any further guidance, evaluation or training from the research team; these served as the new comparator clinics (hereafter referred to as the “former intervention clinics”).

Study settings and populations

In 2014, TB incidence rates in Rio de Janeiro, Recife and Manaus were among the highest in Brazil (respectively 93, 90 and 84 per 100,000 population).⁸ Recommendations for TB and LTBI treatment in Brazil⁹ are detailed in the Supplementary Data.

We included HHCs of index TB patients in both trials. An index TB patient was defined as a person with newly diagnosed active pulmonary TB confirmed using smear microscopy or culture or molecular testing (Xpert[®] MTB/RIF; Cepheid, Sunnyvale, CA, USA). HHCs were defined as persons who slept in the same house as the index TB patient at least one night per week or spent >1 h per day for at least 5 days weekly in the same space on average during the 3 months preceding the diagnosis of the confirmed pulmonary TB patient.¹⁰ The public health intervention involved a standardised evaluation, followed by the implementation of solutions to problems identified during the standardised evaluation in order to reinforce the LTBI programme.

First trial

Evaluation

For the first trial, we quantified each of the steps of the LTBI care cascade at all of the 12 participating clinics. A cascade-of-care framework was used to visualise and quantify losses at each of the stages in the healthcare delivery system that individuals must pass through when seeking care.⁴ The following steps were assessed: 1) the number of confirmed pulmonary TB patients reported in the

national TB programme (NTP) register between 1 January and 30 June 2014; 2) the number of HHCs of these TB patients; 3) the number of HHCs who underwent the tuberculin skin test (TST); 4) the number of TST-positive HHCs who underwent chest X-ray (CXR), or other investigations to rule out active TB; and 5) the number of TST-positive, CXR-negative HHCs who started LTBI treatment.

To understand why losses in the LTBI cascade occurred, we administered questionnaires to patients with confirmed pulmonary TB, their HHCs and HCWs involved in TB care. The questionnaires included an average of 25 questions and assessed knowledge, beliefs and practices regarding TB transmission, LTBI diagnosis and treatment.^{11–13}

Randomisation and implementation

After the evaluation phase, study clinics were randomised. The results of the evaluation were presented to the NTP coordinator, and subsequently to the TB programme coordinators of the three cities. The research team then met with the TB programme representatives and staff at each intervention clinic, to review and select potential solutions to LTBI therapy barriers. A new TB contact register, covering all cascade-of-care steps, was created and used for routine recording of LTBI care activities by the clinic HCWs.

Next, an initial 4-h clinical training session on the rationale and importance of LTBI detection and treatment, methods of TST administration and reading, use of the new contact register, treatment options and how to implement selected solutions was organised. Where applicable, workflow was reorganised to improve efficiency. In-service training activities were provided by a research nurse or biologist who visited the intervention clinics once a month to meet managers and clinic staff to re-evaluate the LTBI cascade, discuss new problems that emerged and adjust solutions as needed. In the control clinics, minimal data on the number of TB patients, numbers of HHCs identified and initiated LTBI therapy were collected. However, no training or other activities were carried out.

Second trial

In the second trial, the same approach of evaluation, feedback and implementation was used, with the following differences: 1) questionnaires were reduced to 6–9 questions and were mapped to the LTBI care cascade to ensure coverage of all steps; 2) cost-effectiveness analyses of potential solutions were presented with the cascade and questionnaires results to clinic staff, managers, and municipal TB control officials. Solutions identified as potentially cost-effective were prioritised.¹⁴ 3) Initial training was expanded to include definition and identification of HHCs, practical sessions on how to apply and read TST, and implementation of selected solutions. 4) In-service training was more frequent and provided by a TB physician—weekly for the first 2 months, then every 2 weeks for 2 months, and finally, once a month. During these visits, the clinical staff discussed LTBI and/or TB cases and the cascade of care was analysed using an Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA) analysis tool developed to display graphs using data extracted from the LTBI register (Supplementary Figure S1). This helped clinic staff to understand their cascade data, facilitated the identification of gaps and reinforced the procedures for HHC investigation, LTBI diagnosis and treatment.

Outcomes

The primary outcome in both trials was the number of HHCs (expressed per 100 index TB patient) initiating LTBI treatment within 3 months of the diagnosis of the first confirmed pulmonary TB patient. As the evidence suggests that the majority of losses occur prior to treatment initiation, and given the extensive existing research on LTBI completion among persons who start treatment,^{15,16} LTBI treatment initiation was our primary outcome. The new registers were used in the intervention clinics to ascertain trial outcomes. Additional data included the number of newly diagnosed index TB patients, and the number of HHCs identified per 100 index TB patients. At the control clinics, the outcomes were collected from pre-existing registers.

Statistical analyses

In the first trial, effectiveness for both primary and secondary outcomes was expressed as the difference between the intervention and control clinics in the change from the evaluation phase to the last 6 months of the implementation phase (difference in the differences, represented in Figure 1 using the formula: [Box 1B–Box 1A]–[Box 1D–Box 1C]). These differences were estimated using a marginal Poisson regression model.^{17,18}

In the second trial, we estimated effectiveness by comparing outcomes at the new intervention clinics with those at the two former intervention sites. As in the first trial, results were expressed as the difference between the new intervention and former intervention clinics in the change from evaluation to the implementation phase (differences in the differences, represented in Figure 1 using the formula: [Box 2D–Box 2C]–[Box 2B–Box 2A]). We analysed the sustainability of the intervention at the two clinics that received the intervention in the first trial, and continued LTBI programme activities thereafter without any specific support of the research team during the second trial. In these clinics, we compared the primary trial outcome at two times points: July–December 2017 (Figure 1, Box 2A) and May–October 2018 (Figure 1, Box 2B) against primary trial outcome data collected during the evaluation phase of the first trial (Figure 1, Box 1A; details in the Supplementary Data).

Ethics

Both trials were approved by the three Brazilian cities (Ethics Review Board from Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ; Ethics Review Board from Universidade Federal De Pernambuco Centro de Ciências da Saúde, Recife, PE; Ethics Review Board from Fundação de Medicina Tropical Dr Heitor Vieira Dourado, Manaus, AM, Brazil; and by the McGill University Health Centre Ethics Review Board, Montreal, QC, Canada. All interviewees provided written informed consent. Trial registration: NCT 02810678 (www.clinicaltrials.gov) and ReBEC U1111-1154-2937 (www.ensaiosclinicos.gov.br)

RESULTS

First trial

During the evaluation phase, respectively 126 and 118 index TB patients were diagnosed in the control and intervention clinics (Table 1). A total of 684 HHCs of these 244 index TB patients were identified, eight (1.2%) of whom started LTBI treatment.

There were gaps in HCW knowledge about TB (Supplementary Table S3), and their perceptions about why HHCs did not present for investigation contrasted markedly with those expressed by TB patients and their contacts. From the questionnaires, it appears that the reasons why so few HHCs were treated was mostly related to HCW beliefs and knowledge gaps.

Solutions commonly included training clinical staff and the use of a performance indicators for LTBI treatment (which includes contact examination and treatment initiation) (Supplementary Table S4).

During the implementation phase, respectively 137 and 109 index TB patients were diagnosed at the control and intervention clinics (Table 1). A total of 687 HHCs were identified (Table 1). During the first trial, there was no difference between intervention and control clinics in the change in the number of HHCs starting LTBI treatment per 100 index-TB patients (3, 95% CI -29 to 35; Table 2], although the effect was heterogeneous across cities (Supplementary Tables S5 and S6).

Second trial

During the evaluation phase, 41 index TB patients were diagnosed at the two new intervention clinics; 78 HHCs were identified, of whom two (2.6%) started LTBI treatment. At the two former intervention clinics, 36 index TB patients were diagnosed, and 119 HHCs identified, of whom eight (6.7%) started LTBI treatment (Table 3). Interviews revealed that TB patients and HHCs had poor knowledge about TB transmission. Most TB patients encouraged their contacts to be checked for TB; however, only half of HHCs reported that they had been investigated. Only 60% of HCWs considered LTBI treatment to be the most important action to prevent TB (Supplementary Table S7).

During the implementation phase, besides training, solutions included the distribution of small books to HCWs with instructions describing the steps of the cascade-of-care (Supplementary Figure S2), and leaflets to index TB patients and their contacts with information on TB and LTBI (Supplementary Figure S3).

At the two new intervention clinics, 57 index TB patients were diagnosed, and 142 HHCs identified, of whom 28 started LTBI treatment during the implementation phase (Table 3). Between the evaluation and the implementation phases, the number of HHCs starting LTBI treatment increased by 44 (95% CI 26–61) per index TB patients (Table 4). The overall improvement in each step of the care cascade during the implementation period is shown in Figure 2.

In the original intervention clinics in Rio de Janeiro, the number of HHCs that were identified and initiated on LTBI treatment was lower during the second trial but remained significantly higher (13/100 index TB patients, 95% CI 8–17) in the last period evaluated (May–October 2018) compared to the evaluation phase (January–June 2014; Table 5), suggesting the effect of the intervention was sustained.

DISCUSSION

A complex public health intervention to enhance LTBI treatment in HHCs was tested in two sequential trials in Brazil. Before the implementation of the intervention, many HHCs were identified, but very few started LTBI treatment. During the first trial, the process of evaluation and implementation of solutions resulted in a non-significant increase in HHCs starting LTBI treatment. During the second trial, a streamlined evaluation, followed by more intensive strengthening activities resulted in a significant increase in HHCs starting LTBI treatment.

The public health intervention comprised a standardised evaluation, combined with prompt analysis, feedback and selection of solutions tailored to problems identified at each site by engaged facility managers and staff. We were thus able to evaluate the sustainability of the first intervention and a streamlined approach that could be more feasible for programmes to use.

However, there were several limitations. The intervention was tested at a small number of facilities, particularly in the second trial, which gave the study

limited statistical power and generalisability. During the first trial, we conducted interviews and reviewed the care cascade at all 12 clinics, including control clinics, before randomisation. This evaluation alone may have motivated HCWs to improve LTBI care and resulted in better trial outcomes in the control clinics. During the second trial, the former intervention clinics were used as comparator clinics in our analysis to address temporal trends, potentially reducing the magnitude of the effect, since the modest benefit of the intervention persisted.

Our trial findings indicate that although the number of HHCs identified were close to the anticipated number of 3 per index TB patient, very few HHCs started LTBI treatment before the intervention.^{19,20} This suggests that although the Brazilian NTP has performance indicators for the identification and examination of HHCs but no indicators or targets for LTBI treatment. As facility HCWs and managers tend to follow all the NTP benchmarks in Brazil, successful scale up of LTBI management may require the adoption of indicators or targets for LTBI treatment. We also observed poor knowledge of LTBI management among HCWs. These gaps were addressed by providing educational and training material to HCWs. A systematic-review has shown that the lack of knowledge among HCWs was associated with losses in many stages of the LTBI care cascade.²¹ Continuous HCW education strategies should be incorporated into the NTP, as this can play a vital role in LTBI care.^{22,23}

Another key finding was the role of in-service training in consolidating knowledge and practices. One of the major differences between the first and second trial was that in-service training was more frequent and provided by a physician with experience in TB in the latter. This in-service training also included feedback to the staff of each facility about new or persistent gaps in the LTBI care cascade based on data gathered at that facility. This training followed the concept of audit and feedback framework, previously described in the implementation science literature.²⁴

Conclusion

A standardised public health assessment comprising locally selected, clinic-specific solutions implemented in partnership with the local TB programmes and

intensive in-service training is a promising approach to sustainably improve the management of TB HHCs

References

- 1 Dye C, Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Prospects for tuberculosis elimination. *Annu Rev Public Health* 2013; 34: 271–286.
- 2 Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med* 2015; 372(22): 2127–2135.
- 3 World Health Organization. Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva, Switzerland: WHO, 2018.
- 4 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.
- 5 Baah J, et al. A case study in Ghana of the cascade of LTBI care. 48th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, Guadalajara, Mexico, 11–14 October 2017. [PD-762-13]
- 6 Hill PC, Rutherford ME, Audas R, van Crevel R, Graham SM. Closing the policy-practice gap in the management of child contacts of tuberculosis cases in developing countries. *PLoS Med* 2011; 8(10): e1001105.
- 7 Oxlade O, 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.
- 8 Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. *Boletim Epidemiológico* 2015; 46(9): 1–19. <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/25/Boletim-tuberculose-2015.pdf>.
- 9 Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de recomendações para o

controle da tuberculose no Brasil. Brasília DF, Brazil: Ministério da Saúde, 2019.

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_contr_ole_tuberculose_brasil_2_ed.pdf.

- 10 Fair E, Miller CR, Ottmani SE, Fox GJ, Hopewell PC. Tuberculosis contact investigation in low- and middle-income countries: standardized definitions and indicators. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19(3): 269–272.
- 11 Ramos J, et al. Knowledge and perceptions of tuberculosis transmission and prevention among physicians and nurses in three Brazilian capitals with high incidence of tuberculosis. *J Bras Pneumol* 2018; 44(2): 168–170.
- 12 Salame FM, 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.
- 13 Trajman A, et al. Knowledge, attitudes and practices on tuberculosis transmission and prevention among auxiliary healthcare professionals in three Brazilian high-burden cities: a cross-sectional survey. *BMC Health Serv Res* 2019; 19(1): 532.
- 14 Bastos ML, Trajman A, Langley I, Araujo S, Menzies D, Oxlade O. Cost-effectiveness of interventions to improve TB contacts' cascade of care in Rio de Janeiro, Brazil. 49th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, The Hague, The Netherlands, 24–27 October 2018. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018; 22(11 Suppl 2): S248. [OA 12-280-26]
- 15 Sandgren A, Vonk Noordegraaf-Schouten M, van Kessel F, Stuurman A, Oordt-Speets A, van der Werf MJ. Initiation and completion rates for latent tuberculosis infection treatment: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 204.
- 16 Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(11): 1235–1254.

- 17 Scott JM, deCamp A, Juraska M, Fay MP, Gilbert PB. Finite-sample corrected generalized estimating equation of population average treatment effects in stepped wedge cluster randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2017; 26(2): 583–597.
- 18 Breslow NE. Cohort analysis in epidemiology. In: Atkinson AC, Fienberg SE, eds. *A celebration of statistics*. New York, NY, USA: Springer, 1985: pp 109–143.
- 19 Cavalcante SC, et al. Community-randomized trial of enhanced DOTS for tuberculosis control in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14(2): 203–209.
- 20 Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2013; 41(1): 140–156.
- 21 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.
- 22 Engelbrecht M, Janse van Rensburg A, Kigozi G, van Rensburg HD. Factors associated with good TB infection control practices among primary healthcare workers in the Free State Province, South Africa. *BMC Infect Dis* 2016; 16(1): 633.
- 23 Colvin C, et al. Evaluation of community-based interventions to improve TB case detection in a rural district of Tanzania. *Glob Health Sci Pract* 2014; 2(2): 219–225.
- 24 Brown B, et al. Clinical Performance Feedback Intervention Theory (CP-FIT): a new theory for designing, implementing, and evaluating feedback in health care based on a systematic review and meta-synthesis of qualitative research. *Implementation Sci* 2019; 14(1): 40.

. **Table 1** Descriptive outcomes at the 12 clinics participating in the first trial

	Control clinics (<i>n</i> = 6)		Intervention clinics (<i>n</i> = 6)	
	Evaluation (January–June 2014) <i>n</i>	No activities (October 2016–March 2017) <i>n</i>	Evaluation (January–June 2014) <i>n</i>	Implementation (October 2016–March 2017)* <i>n</i>
Total TB patients, <i>n</i>	486	279	334	271
Clinically diagnosed pulmonary TB patients, <i>n</i> [†]	234	93	174	120
Extrapulmonary TB cases, <i>n</i>	126	49	42	42
Total index TB patients, <i>n</i> [‡]	126	137	118	109
<5 years	0	0	0	0
5–12 years	2	0	0	0
13–17 years	5	9	4	3
>18 years	119	128	114	106
Total HHCs identified	300	326	384	361
<5 years	1	5	21	10
5–12 years	5	8	28	11
13–17 years	3	5	21	15
>18 years	13	52	85	64
Age not identified	278	256	229	261
HHCs starting LTBI treatment	3	13	5	15
<5 years	1	1	0	1
5–12 years	1	2	1	3
13–17 years	0	1	1	2
>18 years	1	9	3	9

* Sites in Rio de Janeiro started the implementation phase with 1 month of delay, the outcome data in those sites were collected from November 2016 to April 2017. † Persons with treatment initiated due to clinical suspicion and chest imaging suggestive of pulmonary TB with no microbiological confirmation.

‡ Persons with newly diagnosed active pulmonary TB microbiologically confirmed using at least one smear-positive, culture-positive or nucleic acid amplification test-positive (PCR or Xpert) result. TB = tuberculosis; HHC = household contacts; LTBI = latent TB infection; PCR = polymerase chain reaction.

Table 2 The effectiveness of the intervention on different outcomes in the first trial

Outcomes	Control clinics ($n = 6$)*		Intervention clinics ($n = 6$)†	
	Evaluation (January–June 2014) 95% CI	No activities (October 2016–March 2017) 95% CI	Evaluation (January–June 2014) 95% CI	Implementation (October 2016– March 2017) 95% CI
Index TB patients, n , mean \pm SD‡	21 \pm 10	23 \pm 11	20 \pm 15	19 \pm 26
Adjusted difference between periods§	2 (–6 to 10)		–1 (–16 to 13)	
Adjusted difference in the differences (Intervention-Control)§	–3 (–21 to 14)			
HHCs identified/100 index TB patients, n , mean \pm SD¶	238 \pm 439	237 (601)	325 \pm 542	331 \pm 331
Adjusted difference between periods§	–2 (–193 to 189)		7 (–180 to 194)	
Adjusted difference in the differences (Intervention-Control)§	9 (–284 to 302)			
HHCs initiating LTBI treatment/100 index TB patients, n , mean \pm SD¶	2 \pm 21	9 \pm 67	4 \pm 25	14 \pm 74
Adjusted difference between periods§	7 (–11 to 25)		10 (–11 to 30)	
Adjusted difference in the differences (Intervention-Control)§	3 (–29 to 35)			
HHCs initiating LTBI treatment/100 identified contact, n , mean \pm SD¶	1 \pm 8.3	3 \pm 22	1 \pm 6	7 \pm 86
Adjusted difference between periods#	1 (–3 to 5)		7 (0.6 to 14)**	
Adjusted difference in the differences (Intervention-Control)#	6 (–2 to 14)			

* Clinics included: Recife 1, Recife 2, Rio de Janeiro 1, Rio de Janeiro 2, Manaus 1, Manaus 2 (see Supplementary Table S1 for more details)

† Clinics included: Recife 3, Recife 4, Rio de Janeiro 3, Rio de Janeiro 4, Manaus 3, Manaus 4 (see Supplementary Table S1 for more details)

‡ Mean and standard deviation of observed data, no adjustment for cluster.

§ Using a marginal Poisson regression model, estimated via GEE, and using an identity link with an exchangeable correlation structure at the level of the unit of randomization and using robust standard errors, with a correction for few clusters.

¶ Mean and standard deviation (weighted by number of TB patients) of observed data, no adjustment for cluster.

Using a marginal binomial regression model estimated using GEE and a logit link with an exchangeable correlation structure at the level of the unit of randomisation and use robust standard errors with a correction for few clusters. The result was a log(OR). The NLESTIMATE macro was used to convert parameters from the model to proportions and difference of proportions.

**Statistically significant difference.

CI = confidence interval; TB = tuberculosis; SD = standard deviation; HHC = household contacts; LTBI = latent tuberculosis infection; GEE = generalised estimating equation.

Table 3 Descriptive outcomes at the four clinics participating in Trial II ($n = 4$)

	Former intervention clinics: received intervention in Trial I and no intervention in Trial II (Clinics RJ3, RJ4)*		New intervention clinics: received intervention in Trial II (Clinics RJ1, RJ5)†	
	(July–December 2017) <i>n</i>	(May–October 2018) <i>n</i>	Evaluation (July–December 2017) <i>n</i>	Implementation (May–October 2018) <i>n</i>
Total TB patients	69	43	87	112
Clinically diagnosed pulmonary TB patients‡	21	14	28	34
Extrapulmonary TB cases	12	4	18	21
Index TB patients§	36	25	41	57
Index TB patients by age group				
<5 years	0	0	0	0
5–12 years	0	0	0	0
13–17 years	2	1	1	1
>18 years	34	24	40	56
HHCs identified	119	91	78	142
<5 years	6	11	3	5
5–12 years	10	10	2	10
13–17 years	10	4	5	13
>18 years	68	48	23	103
Age not specified	25	18	45	11
HHCs starting LTBI treatment	8	6	2	28
<5 years	0	4	1	2
5–12 years	2	2	1	3
13–17 years	1	0	0	4
>18 years	5	0	0	19

* Included Rio de Janeiro 3, Rio de Janeiro 4 (see Supplementary Table S2 for more details). These two clinics received the intervention during Trial I.

† Included: Rio de Janeiro 1, Rio de Janeiro 5 (see Supplementary Table S2 for more details). One clinic (Rio de Janeiro 1) served as a control during Trial I, and the remaining clinic was only included in Trial II.

‡ Persons with treatment initiated based on clinical suspicion and chest imaging suggestive of pulmonary TB, without microbiological confirmation.

§ Persons with newly diagnosed active pulmonary TB microbiologically confirmed using at least one smear-positive, culture-positive or nucleic acid amplification test-positive (PCR or Xpert) result.

TB = tuberculosis; HHC = household contacts; LTBI = latent TB infection; PCR = polymerase chain reaction.

Table 4 The effectiveness of the intervention on different outcomes in Trial II

Outcomes	Former intervention clinics: received intervention in Trial I and no intervention in Trial II (Clinics RJ3, RJ4)*		New intervention clinics: received intervention in Trial II (Clinics RJ1, RJ5)†	
	(July–December 2017) mean ± SD	(May–October 2018) mean ± SD	Evaluation (July–December 2017) mean ± SD	Implementation (May–October 2018) mean ± SD
Index TB patients, <i>n</i>	18 ± 16	13 ± 16	21 ± 4	29 ± 6
Difference between periods and 95% CI‡	–5 (–37 to 26)		8 (–2 to 18)	
Difference in the differences and 95% CI‡	14 (–23 to 50)			
HHCs identified/100 index TB patients, <i>n</i> §	331 ± 55	364 ± 129	190 ± 60	249 ± 130
Difference between periods and 95% CI‡	33 (–27 to 94)		59 (21 to 97)¶	
Difference in the differences and 95% CI‡	25 (–45 to 97)			
HHCs initiating LTBI treatment/100 index TB patients, <i>n</i> §	22 ± 187	24 ± 25	5 ± 28	49 ± 21
Difference between periods and 95% CI‡	2 (–67 to 71)		44 (26 to 61)¶	
Difference in the differences and 95% CI‡	42 (–23 to 108)			
HHCs initiating LTBI treatment/100 contacts identified, <i>n</i> §	6.5 ± 54.3	6.4 ± 6.6	3 ± 15	20 ± 2
Difference between periods and 95% CI#	–0.1 (–7 to 7)		17 (10 to 25)¶	
Difference in the differences and 95% CI#	17 (7 to 27)¶			

*Clinics included: Rio de Janeiro 3, Rio de Janeiro 4 (see Supplementary Table S2 for more details). These two controls clinic received intervention during Trial I. † Clinics included: Rio de Janeiro 1, Rio de Janeiro 5 (see Supplementary Table S2 for more details). One clinic (Rio de Janeiro 1) served as a control in Trial I, and the remained clinic was only included in Trial II. ‡Poisson regression, using the Quasi-Poisson distribution with identity link to access overdispersion. § Mean and standard deviation weighted by number of TB patients.

¶ Statistically significant. #Logistic regression model, the result was a log (OR). The NLESTIMATE macro using SAS (SAS Institute, Cary, NC, USA) was used to convert parameters from the model to proportion and difference of proportions.

SD = standard deviation; TB = tuberculosis; CI = confidence interval; HHC = household contacts; LTBI = latent tuberculosis infection.

Table 5 Indicators of sustainability of the public health intervention at two sites in Rio de Janeiro that had interventions in Trial I and none in Trial II*

	Trial I: (January–June 2014) Evaluation	Trial I: (October 2016–March 2017) Implementation	Trial II: (July–December 2017) Follow-up only	Trial II: (May–October 2018) Follow-up only
Index TB patients				
Mean ± SD	27 ± 12	11 ± 10	18 ± 16	13 ± 16
Difference (95% CI)†	Reference	−16 (−38 to 7)	−9 (−37 to 20)	−14 (−46 to 18)
HHCs identified/100 index TB patients				
Mean ± SD‡	391 ± 531	241 ± 422	331 ± 36	364 ± 167
Difference (95% CI)†	Reference	−150 (−376 to 77)	−60 (−211 to 91)	−27 (−201 to 158)
HHCs initiating LTBI treatment/100 index TB patients				
Mean ± SD‡	9 ± 20	32 ± 40	22 ± 187	24 ± 25
Difference (95% CI)†	Reference	22 (5 to 39)§	12 (−14 to 32)	13 (8 to 17)§¶
HHCs initiating LTBI treatment/100 contacts identified				
Mean ± SD‡	2 ± 2	26 ± 164	7 ± 54	7 ± 7
Difference (95% CI)#	Reference	11 (1 to 20)§	4 (−0.6 to 9)	4 (−1 to 97)

* Clinics included: Rio de Janeiro 3, Rio de Janeiro 4 (see Supplementary Table S1 for more details).

† Poisson regression, using the quasi-Poisson distribution with identity link to access overdispersion.

‡ Mean and standard deviation weighted by number of TB patients.

§ Statistically significant.

¶ Poisson regression, using the quasi-Poisson distribution with identity link to access overdispersion. Continuity correction applied.

Logistic regression model, the result will be a log (OR). The NLESTIMATE macro using SAS (SAS Institute, Cary, NC, USA) was used to convert parameters from the model to a proportions and difference of proportions.

TB = tuberculosis; SD = standard deviation; CI = confidence interval; HHC = household contacts; LTBI = latent tuberculosis infection.

Figure 1 Schematic of the design and analysis of the first and second trials. LTBI = latent tuberculosis infection.

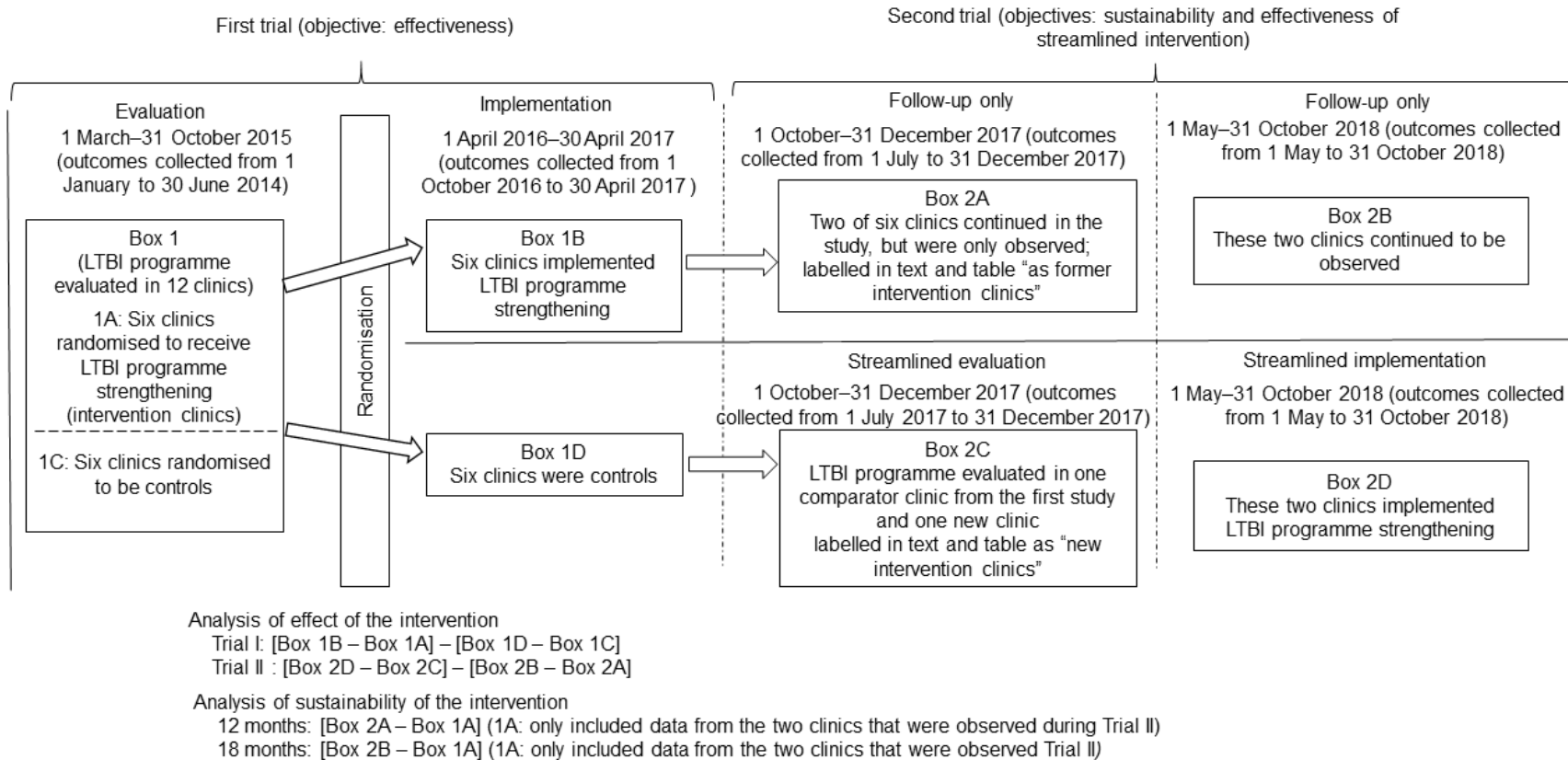
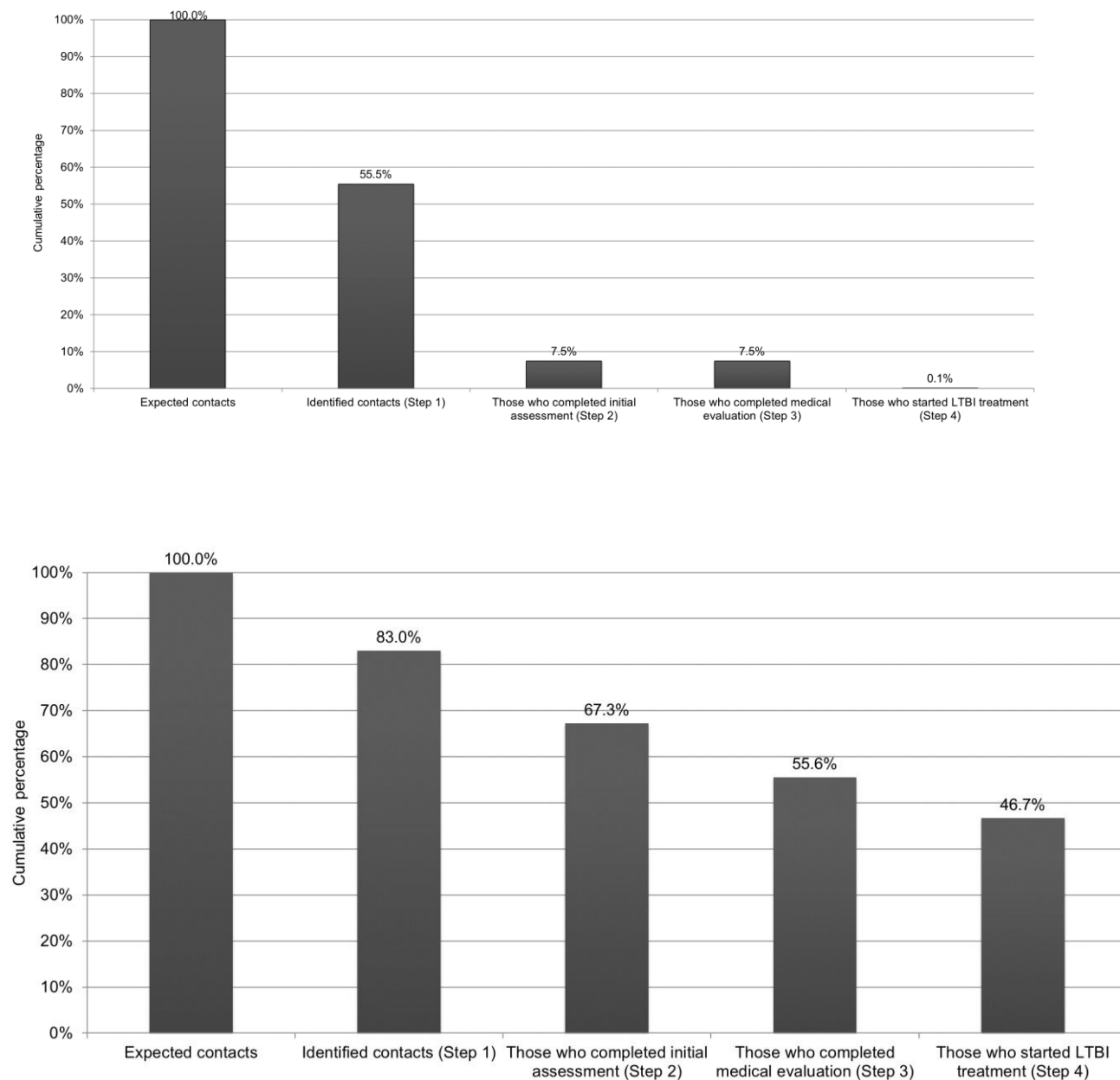


Figure 2 The cascade of care steps in Trial II before and after the implementation of LTBI programme strengthening in the new intervention clinics. **A)** Cumulative percentage of contacts of all ages retained at each step in the care cascade, streamlined evaluation phase; **B)** Cumulative percentage of contacts of all ages retained at each step in the care cascade, May–October 2018. LTBI = latent tuberculosis infection.



Supplementary Material

Methods

Randomization procedure

Randomization was conducted at the level of the clinic, and stratified by city using block randomization, with randomly chosen blocks of size 2 or 4 to ensure a balanced number of clinics were allocated to intervention and control. We also restricted to ensure an approximate balance of annual number of patients with newly confirmed pulmonary TB randomized to each arm (intervention vs. control). A total of 1000 randomization sequences were generated using a computer programme developed by the trial biostatistician (AB). We examined all randomization sequences and selected those in which the total number of subjects was adequately balanced between arms. Of the 1,000 sequences, 360 were considered adequately balanced (percent of subjects allocated to the intervention between 40% and 60%). We then randomly selected one of these 360 balanced sequences to be the final randomization scheme.

Setting

Treatment for TB (active or latent) is only available in public health system facilities. Brazilian guidelines recommend symptom screening and tuberculin skin test (TST) for all household contacts (HHC) of confirmed pulmonary TB patients, regardless of age. Chest X-ray is recommended to children under 10 and anyone with symptoms, or with a positive TST, or living with HIV.

Statistical analysis (see also Figure 1 for schematic of trial design, and analyses)

In the first trial, for both primary and secondary outcomes, the estimated effectiveness was expressed as the difference between the intervention and control clinics in the change from the evaluation phase to the last six months of the implementation phase (a difference of differences). The differences (between phases) and the difference of those differences (between intervention and control clinics) were estimated using a marginal Poisson regression model, via generalized estimating equations. This used an identity link with an exchangeable correlation structure at the level of the unit of randomization and robust standard errors, with a correction for few clusters. Additionally, we performed stratified analyses to estimate the effectiveness of the intervention on the primary

outcomes in each city, using a linear mixed model with an identity link and an exchangeable correlation structure at the level of the unit of randomization.

In the second trial, we first estimated effectiveness of the streamlined intervention, by comparing outcomes in the new intervention clinics with those in the former two intervention sites (which continued with standard care). The results were expressed as the difference between the new intervention and former intervention clinics in the change within each group of clinics from evaluation to the implementation phase (a difference of differences). Finally, we analysed the sustainability of the intervention by examining outcomes in the two clinics that received the intervention in the first trial and continued the care in the second trial without the support of the research team. To do this we compared the outcomes collected in two times points during the 2nd trial (July-Dec 2017 and May-Oct 2018) to the outcomes collected during the evaluation phase (pre-implementation) of the first trial (Jan-Jun 2014). These were estimated by fitting a Poisson regression model with identity link, accounting for overdispersion when necessary and were restricted to the sites located in Rio de Janeiro.

Supplemental tables

Table S1- Main characteristics of the clinics included in the first trial

	Level of care	TB clinic*	HIV clinic on site†	Microbiological lab on site‡	CXR on site
Recife control clinics					
Recife 1	Secondary	Yes	No	Yes	Yes
Recife 2	Secondary	Yes	No	No	No
Recife intervention clinics					
Recife 3	Secondary	Yes	No	No	No
Recife 4	Secondary	Yes	Yes	No	No
Rio de Janeiro control clinics					
Rio de Janeiro 1	Secondary	Yes	Yes	No	Yes
Rio de Janeiro 2	Primary	No	No	No	Yes
Rio de Janeiro intervention clinics					
Rio de Janeiro 3	Primary	No	No	Yes	Yes
Rio de Janeiro 4	Primary and secondary	Yes	Yes	Yes	Yes
Manaus control clinics					
Manaus 1	Secondary	Yes	Yes	Yes	Yes
Manaus 2	Tertiary	Yes	No	Yes	Yes
Manaus intervention clinics					
Manaus 3	Tertiary	Yes	Yes	Yes	Yes
Manaus 4	Primary	No	No	No	Yes

Footnotes

*Defined when a health facility has staff (nurse or doctor) that is exclusively involved in TB patients and their contacts

†Defined when a health facility has staff (nurse or doctor) that is exclusively involved in HIV care

‡Defined when there is an onsite lab that can perform smear, culture or GeneXpert

Abbreviations:

TB=tuberculosis

CXR=chest x-ray

Lab=laboratory

Table S2 - Main characteristics of the clinics included in the second trial in Rio de Janeiro

	Level of care	TB clinic*	HIV clinic on site†	Microbiological lab on site‡	CXR on site
New intervention clinics in 2nd trial					
Rio de Janeiro 1	Secondary	Yes	Yes	No	Yes
Rio de Janeiro 5§	Primary and secondary	No	Yes	No	No
Former intervention clinics in 1st trial – no interventions in 2nd trial					
Rio de Janeiro 3	Primary	No	No	Yes	Yes
Rio de Janeiro 4	Primary and secondary	Yes	Yes	Yes	Yes

Footnotes

*Defined when a health facility has staff (nurse or doctor) that is exclusively involved in TB patients and their contacts

† Defined when a health facility has staff (nurse or doctor) that is exclusively involved in HIV care

‡Defined when there is an onsite lab that can perform smear, culture or GeneXpert

§One control clinic (Rio de Janeiro 2) in 1st trial could not be included in 2nd trial due to security concerns for staff. Hence clinic Rio de Janeiro 5 was added.

Abbreviations:

TB=tuberculosis

CXR=chest x-ray

Table S3 - Summary of Results from Phase 1 evaluation questionnaires from the first trial

	TB patients	Household contacts	Physician and nurses	Mid-level HCW
	N=138	N=98	N=102	N=135
Knowledge				
How TB is transmitted	23% know how TB is transmitted	67% know how TB is transmitted	50% know how TB is transmitted	76% know how TB is transmitted
How can a person with LTBI be prevented from becoming ill	-	70% know that TB can be prevented but only 17% declared through LTBI medication	68% declared that TB can be prevented through LTBI medication	48% declared that TB can be prevented through LTBI medication
Tests recommended for contact investigation	-	-	57% know which tests should be requested for asymptomatic contacts and 48% for symptomatic contacts	-
Key populations that should receive LTBI treatment	-	-	38% know which household contact should receive LTBI treatment	38% know which household contact should receive LTBI treatment
Duration and dose of LTBI treatment	-	-	56% not know the minimum duration of treatment and 7% did the optimal duration. 7% did not know the correct dose of INH in adults.	-
Attitudes/perceptions				
Fear of having TB or concern about health	94% told/will tell they have TB and 43% because they	41% fear having TB	65% declared that contacts do not understand the importance of being	44% declare contacts do not understand the importance of being checked for TB and

	are concerned about contacts' health		checked for TB and 24% declare that contacts only go to the clinic when they are sick	32% declare that contacts only go to the clinic when they are sick
Stigma	Only 1% did not want their contacts to be checked because of fear of stigma/rejection	-	17% declared contacts fear stigma adults	33% declared contacts fear stigma adults
Perceptions about the clinics	94% are satisfied with the clinic	-	93% find the clinic has the necessary infrastructure to investigate children and 97% to investigate adults	99% find the clinic has the necessary infrastructure to investigate contacts
Importance in evaluate contacts	-	-	<u>In adults:</u> 51% find important to screening LTBI and 63% important to screening active TB. <u>In children:</u> 54% find important to screening LTBI and 73% for active TB	<u>In adults:</u> 99% find important to screen for LTBI and 97% for active TB. <u>In children:</u> 99% find important to screen for LTBI and 96% for active TB
Practice				
Investigation of contacts	94% told/will tell their family they have TB	17% were invited to go to the clinic by the health team	50% do not recommend index cases to bring their contacts to be checked	81% were not trained to identify contacts and 53% do not consider contacts identifications as part of their attribution

Initial evaluation of contacts	88% want that their family being examined to check if they got TB	43% performed any test to check TB or LTBI. Among them 33% performed TST	49% requested TST and 73% requested chest x-ray as part of initial evaluation	71% informed correct practices for an initial evaluation (investigated symptoms, referred to medical, nurse appointment, referred to TST)
Recommendation of LTBI treatment		5% had LTBI treatment recommended	30% prescribed at least one LTBI treatment in the past 12 months	-
Acceptance of LTBI treatment	-	81% would accept treatment of LTBI if recommended	20% declared contacts would not take the treatment even with the doctor prescription	-

Abbreviations: TB=tuberculosis LTBI=latent tuberculosis infection HCW= health care workers

Source citations:

- 1-Ramos J, Wakoff-Pereira MF, Cordeiro-Santos M, et al. Knowledge and perceptions of tuberculosis transmission and prevention among physicians and nurses in three Brazilian capitals with high incidence of tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia. Publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2018;44(2):168-70. doi:10.1590/s1806-37562018000000019
- 2-Salame FM, Ferreira MD, Belo MT, et al. Knowledge about tuberculosis transmission and prevention and perceptions of health service utilization among index cases and contacts in Brazil: Understanding losses in the latent tuberculosis cascade of care. *PloS one*. 2017;12(9):e0184061. doi:10.1371/journal.pone.0184061
- 3- Trajman A, Wakoff-Pereira MF, Ramos-Silva J, Cordeiro-Santos M, Militao de Albuquerque MF, Hill PC, Menzies D. Knowledge, attitudes and practices on tuberculosis transmission and prevention among auxiliary healthcare professionals in three Brazilian high-burden cities: a cross-sectional survey. *BMC Health Serv Res* 2019; 19(1): 532

Table S4 - Summary of LTBI strengthening activities and local solutions implemented, in the first and the second trial

LTBI strengthening activities mandated by the protocol		Local solutions that were implemented	
First trial	Second trial	First trial	Second trial
Initial training- LTBI diagnosis and treatment	Initial training-covered all steps of the cascade of care in LTBI	Training residents: nurses and physicians on how to carry out TB contact investigation	Leaflets with educational information for TB patients and their contacts (figure S3)
In-service training conducted by non-physicians (Nurse or biologist) with no previous experience in TB care. Visits to clinics once a month	Intensified In-service training done by a TB physician. Visits weekly for the first two months, then every 2 weeks for two months, then once a month	Development of e-chart for TB contacts investigation linked to index case	Educational material developed for health care workers: pocketbooks covering the different steps of the cascade of care (figure S4)
Periodical meeting with city managers and director of clinics.	Registry analysis-tool (figure S2) supporting the in-service training	In Manaus- contact examination and LTBI treatment as one of the indicators of quality of TB care	

Table S5- Description of main outcomes of the 12 clinics stratified by city in the first trial

Interval time	Controls (N=6) ¹		Intervention (N=6)	
	Evaluation January- December 2014	No activities October 2016- March 2017	Evaluation January- December 2014	Implementation October 2016- March 2017*
Number of index TB patients	126	137	118	109
Recife	28	41	13	9
Rio de Janeiro	63	52	53	22
Manaus	35	44	52	78
HHCs identified – total number	300	326	384	361
Recife	22	122	32	32
Rio de Janeiro	177	126	207	53
Manaus	101	78	145	276
HHCs starting LTBI treatment – total number	3	13	5	15
Recife	0	11	0	1
Rio de Janeiro	3	2	5	7
Manaus	0	0	0	7

Footnotes

*The sites in Rio de Janeiro started the implementation with one month of delay, the outcome data in those sites were collected from November 2016 to April 2017.

Abbreviations:

TB=tuberculosis LTBI=latent tuberculosis infection, HHC=household contacts

Table S6-Household contacts starting latent tuberculosis treatment per 100 tuberculosis index patients stratified by city in the first trial

CITY	Control clinics	Intervention clinics	-
	Difference between periods (Evaluation-no activities) *	Difference between periods (Implementation-Evaluation) *	Difference of differences and 95% CI ¹ (Intervention-Control)
Manaus	0 (-55, 55)	9 (-35, 53)	9 (-61, 79)
Recife	27 (-20,74)	11 (-72,94)	-16 (-111, 80)
Rio	-1(-25,23)	22 (-10, 55)	24 (-17, 64)

Footnotes:

*Using a linear mixed model and using an identity link with an exchangeable correlation structure at the level of the unit of randomization. Household Contacts starting LTBI treatment over 100 TB patients was the outcome, and the regressions were weighted by index TB patients. The result was a difference in rates.

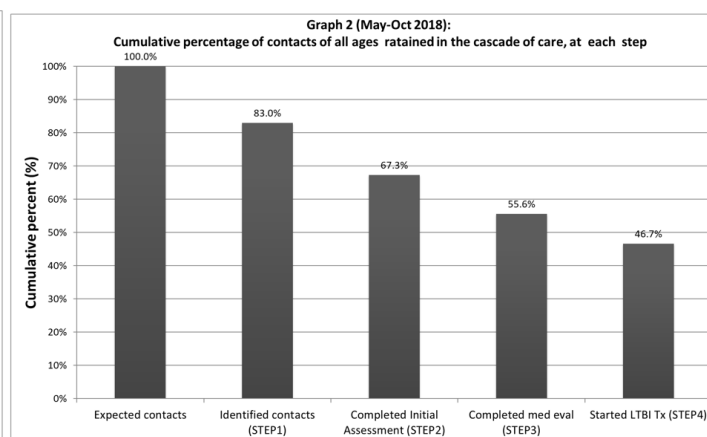
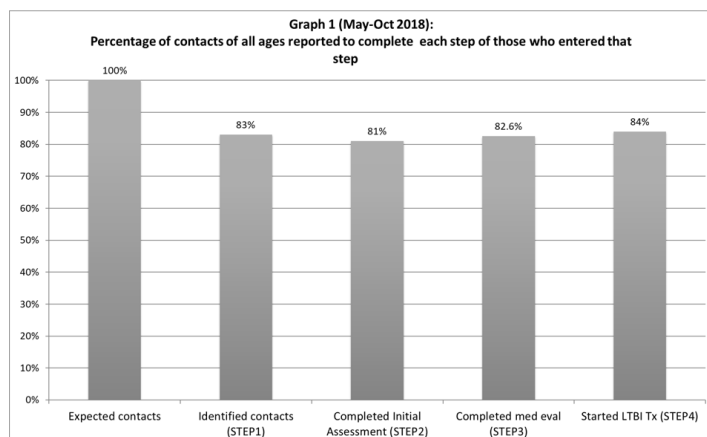
Abbreviations:

TB=tuberculosis, LTBI=latent tuberculosis infection, CI: confidential interval

Table S7- Summary of questionnaire findings in the second trial, from evaluation

	Health care Workers N=20	TB patients N=24	Household Contacts N=19
Correct knowledge about how TB is transmitted	80%	42%	36%
Respondent said: "All of my questions were answered"	-	75%	-
Received information that contacts need to be checked	-	75%	-
Worry about getting sick with TB themselves, or some one of the family getting TB	-	83%	68%
Encouraged their contacts to be checked or tested for TB	-	92%	-
Contacts reported being checked/ having any test for TB	-	75%	52%
Respondent said: "I would take medication to prevent TB"	65%	-	89%
Correct answer to "What is the most important thing to prevent TB disease?"	60%	-	-

Figure S1- Examples of graphs generated using the registry analysis tool during in-service training.



3.2 Scaling up investigation and treatment of household contacts of tuberculosis patients in Brazil: a cost-effectiveness and budget impact analysis (manuscrito)

Mayara Lisboa Bastos,^{1,2,3} Olivia Oxlade,³ Eduardo Faerstein,¹ Dick Menzies,^{2,3} Anete Trajman^{1,2,3}

1- *Social Medicine Institute, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil*

2- Respiratory Epidemiology and Clinical Research Unit, Centre for Outcomes Research & Evaluation, Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Canada

3- McGill International TB Centre, McGill University, Montreal, Canada

Word count

Abstract – 256

Main text -3,103

Number of tables & figures

Main tables: 4

Main figures: 1

Supplementary tables and figures: 8

Address for correspondence

Anete Trajman

atrajman@gmail.com

Rua Macedo Sobrinho 74/203

Humaitá

22271-080

Rio de Janeiro

Brazil

Abstract

Objective

To estimate the cost-effectiveness and budget-impact of scaling-up an enhanced tuberculosis household contact (HHC) program in Brazil, which would include enhanced detection of active tuberculosis as well as investigation for latent tuberculosis infection (LTBI) and tuberculosis preventive therapy (TPT) provision.

Methods

Two enhanced HHC management strategies were compared to the current HHC management in Brazil (*status quo*). HHC cascades-of-care were conceptualized for the *status quo* and two enhanced HHC strategies: 1) active tuberculosis detection only and 2) active tuberculosis detection plus LTBI investigation and TPT (enhanced full HHC management). Effectiveness outcomes were new active tuberculosis patients detected and number of HHC completing TPT per 100 pulmonary TB patients. Cascade-of-care data were derived from a meta-analysis. Health system costs associated with each step of the cascades-of-care were estimated. We estimated the epidemiological and budget impact of scaling up the enhanced strategies considering 2019 Brazilian epidemiological data.

Results

For each 100 new pulmonary tuberculosis patients, no active tuberculosis patients are found and three HHC complete TPT for the *status quo* situation, compared to, 14 active tuberculosis patients detected and 71 HHC completing TPT in the enhanced program. Each additional active tuberculosis case detected would cost USD 299.70, each additional HHC completing TPT USD 158.6. In the budget-impact analyses enhanced full HHC management would result in 4,001 averted cases yearly (6.3% of new tuberculosis patients) utilizing 12% of the national tuberculosis program budget.

Conclusion

As the Brazilian National Plan to End Tuberculosis is being revised, these findings support enhanced detection and treatment of active and TPT among HHC.

Introduction

Tuberculosis (TB) remains a major public health concern globally with 10 million new cases and 1.6 million deaths yearly.(1) Modelling studies suggest that a key strategy to reduce the global burden on disease is through tuberculosis preventive therapy (TPT).(2, 3)

In view of the individual and public health benefits of TPT, the 2018 United Nations high level meeting on TB set a target of 30 million individuals to be offered TPT until 2022, among them 24 million contacts.(4) This ambitious goal will require massive scale up of LTBI diagnosis and TPT by national TB programs.

In Brazil, one of the high TB burden countries,(5) national TB guidelines recommend the investigation of latent tuberculosis infection (LTBI) and TPT, when indicated, in all HHC of active new pulmonary TB patients, regardless of age.(6) In contradiction to the recommendations, programmatic priority continues to be the diagnosis of active TB in HHC, as reflected by the operational indicators of the National TB Program (NTP): number of HHC identified and examined for active TB. There is no indicator for latent tuberculosis infection detection and treatment among HHC, a clear message of its attributed relevance.(6, 7) The consequences of this message is demonstrated by the findings of a study in 2017, using information from 12 clinics in three Brazilian high-TB incidence cities where a total of 684 HHCs (from 242 index patients) were examined for active TB detection, yet only eight (1.2%) started TPT.(8)

Previous studies have assessed interventions targeting HHC, either to increase active TB finding or to improve LTBI management or both.(9-11) Such studies, including two in Brazil,(10, 11) have shown substantial improvement after interventions, but their cost-effectiveness has not been evaluated. Therefore, we aimed to evaluate the potential efficacy of strengthening the HHC investigation for active TB as well as for both active and latent TB and to estimate the health system costs associated with each of these strategies. We also aimed to estimate additional resources needed to implement an effective HHC program that would, beyond include enhanced detection of active tuberculosis as well as investigation and treatment of LTBI.

Methods

Setting

Brazil is one of the 30 TB and TB/HIV high burden countries, with nearly 74,000 new TB cases each year and an incidence rate of 36.2 per 100,000 habitants.(7) Currently, the Brazilian National TB Program (NTP) recommends that all HHC should be investigated for active TB and LTBI. TPT should be started if LTBI is confirmed by tuberculin skin testing and active TB is excluded by symptom screen, chest x-ray, and microbiological tests (smear, mycobacterium culture or molecular tests) when indicated. All HHC should undergo tuberculin skin testing and chest x-ray before (if tuberculin skin positive or symptoms) before TPT prescription. No laboratory tests are recommended before or during TPT, unless symptoms of adverse events are reported. Recommended treatment is 6 to 9 months of isoniazid; 4 months of rifampin is recommended for children under 10, adults over 50, and those with suspected liver disease or contacts of isoniazid-monorresistant patients. Investigation and treatment are free-of-charge, and treatment can only be obtained in the public health sector.

A system for TPT surveillance was initiated in 2018. This system includes the indication for TPT (e.g., immunosuppression, or HHC) and details on TPT treatment, but no information on other steps in the LTBI cascade-of-care, such as the number of HHC of index patients who were identified, tested or prescribed TPT.

Strategies for HHC investigation

We considered three strategies: status quo: the current situation for HHC investigation in Brazil,(6) and two *enhanced HHC management strategies*: enhanced active TB detection - which included enhanced case finding for active TB, without LTBI investigation and treatment or enhanced full HHC management- which included active TB detection, plus LTBI investigation and treatment.

Effectiveness measures and data sources

Our two outcomes of interest were the number of new active TB patients detected among HHC and the number of HHC that completed LTBI treatment. Both outcomes were expressed per 100 index TB patients.

Because the national TPT surveillance system is incomplete, we conducted a systematic search in Medline (through OVID) for published studies conducted in Brazil which evaluated the HHC management under routine practice for the *status quo* strategy. The search strategy is displayed in table S1A. We included studies of data collected under routine practice (i.e., no intervention was put in place to enhance HHC management), reported two consecutive steps of the cascade-of-care, reported the number of index pulmonary TB patients (either microbiologically confirmed or clinically diagnosed), and at least one of the two outcomes of interest. We excluded modeling studies, letters, case reports and studies that reported only incidence of LTBI among HHC.

In addition to the outcomes of interest, we collected data on the number of HHC in different steps of the HHC management cascade-of-care who: 1) were identified, 2) underwent symptom screen 3) had a tuberculin skin test applied and symptom screen at the same time, 4) had the tuberculin skin test read, 5) needed medical evaluation (tuberculin skin test positive or symptoms compatible with active TB), 6) underwent medical evaluation and 7) started TPT. We also collected information on study design, setting (urban vs rural), city, year of the study, and level of complexity of care (primary, secondary or tertiary). Finally, the number of HHC expected for each index TB patient was estimated multiplying the number of index TB patients by three. This estimate has been derived from systematic reviews(12-14) in which the number of HHC per index TB patient in low and middle-income countries ranged from 2.3 to 5.0 and from the Brazilian census, where the mean number of households member is 3.3.(15)

For the enhanced HHC management strategies, we performed the same search strategy as described in table S1A. However, for the strategy of enhanced active TB finding only, we did not find studies conducted in Brazil. Thus, we expanded our search strategy to include studies conducted in any low- and middle-income country (Table S1B). For the enhanced full HHC management, we found published studies conducted in Brazil.

We included studies that reported using interventions to increase LTBI investigation and treatment, or active TB case finding. Inclusion and exclusion criteria were the same as above. We collected the same information as described above, as well as the description of the interventions used to enhance the cascade-of-care and the country where the studies were carried out.

HHC management cascade-of-care analysis

We conceptualized three cascades-of-care: one for *status quo*, one for *enhanced active TB detection* and a *third* for enhanced full HHC management. For the *status quo*, we conceptualized the cascade according to the current recommendations of the Brazilian national TB program.(6) For the enhanced strategies (Figure 1), we conceptualized one cascade that considered only detection of active TB (steps 1, 2, 3B, 5, 6, outcome 1, see gray arrows in Figure 1), and another that included detection of active TB plus LTBI investigation and TPT (steps 1, 2, 3A, 4, 5, 6, outcome 1 and outcome 2, see black arrows in Figure 1)

We meta-analyzed the proportion of HHC completing each step of the cascade-of-care, using random effect models, applying a general linear mixed method,(16) in R, using the package meta.(17) We estimated the number of HHC completing each step for a hypothetical cohort of 100 index TB patients. We expected 300 HHC (number of index TB patients' times three) in the first step of the cascade. To estimate the volume of patients reaching each step of the cascade-of-care, we multiplied the proportion in that step by the number of patients reaching the preceding step.

Costing

The costs associated with each step of the HHC cascade-of-care were estimated from the health system perspective, using a micro-costing approach, as described elsewhere.(18) Within each of these cascade steps, specific cost components included: 1) personnel cost associated with the activities, 2) material/supplies associated with diagnostic testing and 3) outpatient medical visits.

For personnel costs associated with activities for each step, the number of minutes required by healthcare workers to conduct different clinical activities, was taken from a

published study conducted in low- and middle-income countries .(19) We valued this by multiplying the estimated time by the annual salary of each health care worker cadre.(20)

For supplies and tests required in different steps of the cascade, we consulted the Brazilian National Reimbursement Table, a publicly available database.(21) For activities during TPT (including visits and medication), we considered nine months of isoniazid regimen as this is the standard regimen for most HHC in Brazil. For costing of tuberculin skin testing, we used two studies conducted in Brazil.(22, 23) Finally, we estimated the costs of each outpatient visit using data from WHO-CHOICE.(24)

Costing data was first inflated using local inflation indices to 2019 and then converted to United States dollars (USD) using either direct exchange rates (for tradable items) or purchasing power parity exchange (for salary and non-tradable items).(25, 26)

In order to calculate the total health system costs associated with the three strategies (*status quo* and both enhanced HHC management strategies), the number of contacts presenting at each step of the cascade was multiplied by costs per contact at each cascade step. The number of contacts presenting at each step was estimated from the meta-analyses described above.

Cost-effectiveness

Incremental cost-effectiveness ratios were calculated to assess the cost-effectiveness of the two enhanced strategies versus *status quo*. First, we estimated the incremental cost associated with the necessary activities per additional active TB detected among HHC, considering a cohort of 100 index TB patients. We then estimated the incremental costs for the steps only related to enhanced LTBI management activities per additional HHC completing TPT considering a cohort of 100 index TB patients.

Epidemiological and budget impact

Using the number of new pulmonary TB patients diagnosed in Brazil in 2019, we estimated the number of HHC that would complete each step of the cascade, either in the *status quo* or the two enhanced strategies. The proportions from the meta-analyses were used to estimate those numbers. We then estimated how many new TB patients would be detected among the HHC, and how many new TB cases would be averted by

completing TPT. For this last estimate, we stratified the number of HHC completing TPT into three ages groups, <5 years old, 5-14 years old, >14 years and used the following five year cumulative incidence rates: 27.8% among the HHC \leq 4 years old, 13.4% among the HHC 5-14 years old and 4.8% among HHC >14 years old.(27) We assumed that the proportions of HHC in each of these age groups would be similar to the overall Brazilian population reported in census data, i.e. 6.8%, 13.9% and 79.3%; respectively.(28) Finally, we assumed that TPT with 9 months of isoniazid would avert 90% of those cases.(29)

To estimate the total costs in each step, we used the same approach as before, i.e., we multiplied the number of HHC reaching each step by the costs per contact. Then, we estimated how much the total costs of the *status quo* and the two enhanced strategies would represent as a proportion of the total annual NTP budget(5) . The NTP budget includes costs related to TB medication, laboratory supply for microbiological tests (such as cartridges for GeneXpert) and purified protein derived, organization of training (including advertising material) events, and personal costs for the central national office. Costs related to visits (salary of medical and nurses), chest x-ray and laboratory tests (such as liver function tests) are not included in the NTP budget. These costs are covered by the municipal health system.

Results

Characteristics of studies used to estimate effectiveness

As show in figure S1, we identified 125 titles conducted in Brazil; of these we included 7 studies(8, 10, 11, 30-33) of which five reported only *status quo*, one study reported *status quo* and the enhanced full HHC management, and one study reported only the enhanced full HHC management. Expanding our search for low -and-middle income countries, we identified 1,688 titles, of which we included 22,(9, 34-54) all of which described only enhanced active TB detection.

Table S2 describes the characteristics of the included studies. Among the six studies reporting *status quo*, four were retrospective and two were randomized clinical trials. TB incidence rate where the studies were conducted ranged from 22.7 to 98.3/100,000

inhabitants. Four out of the six studies only included microbiologically confirmed active TB patients and the remaining two studies included a mix of microbiologically confirmed and clinically diagnosed active TB patients. The two studies reporting the enhanced full HHC management were conducted in the same city and were cluster randomized clinical trials. TB incidence rate ranged from 94 to 138/100,000 inhabitants.

Among the 22 studies reporting only an enhanced active TB detection, one was a randomized clinical trial, the remaining were operational studies. Twelve were conducted in Africa, four in South America, five in Asia and one in Haiti. The TB incidence rate ranged from 140 to 764/100,000 inhabitants. Half of the studies only included microbiologically confirmed active TB patients and the remaining included a mix of microbiologically confirmed and clinically diagnosed active TB patients.

In Table S3, we describe the interventions used either for enhanced active TB detection or enhanced full HHC management. The 24 studies included the following interventions: home visits (N=14), phone calls as reminders for visits (N=4), health care worker or patient education (N=6), reimbursement of transport costs (N=5), food incentives (N=1) and chest x-ray free of costs (N=2).

Effectiveness measures

The descriptive information of each steps of the cascade-of-care reported in each study are found in in Tables S4 and S5. The pooled proportion of HHC completing each step of both cascades (*status quo* and enhanced strategies) are displayed in Table 1, S6 and S7. In the *status quo*, the main loss was in the earlier steps of the cascade, with 28.7% of HHC not being identified, and 93.4% of HHC not having a tuberculin skin test applied. Among the HHC examined, 4.3% were found to have active TB. Among the small proportion of patients who initiated TPT, 77.2% completed it. In the enhanced active TB detection, 10.1% of HHC examined were found to have active TB. In the enhanced full HHC management the main losses were in the tuberculin skin test application with 34.2% of HHC not receiving the test, and 69% of HHC who initiated TPT completed it.

Economic analyses

Table 2 describes each activity and the unit costs performed in each step of the HHC cascade-of-care. The steps more costly were medical evaluation (total costs USD 19.1) and LTBI completion (total costs USD 36.0). The less expensive step was the tuberculin reading (total costs (USD 3.99).

The cost-effectiveness analyses are shown in Table 3. Using a hypothetical cohort of 100 index TB patients, in the *status quo* strategy, no active TB patients would be found among HHC evaluation examined and three HHC would complete TPT treatment. In the enhanced strategies, 14 active TB patients would be detected and 71 HHC would complete TPT. The total costs from HHC identification to evaluation for TB case finding in the *status quo* and enhanced strategies were USD 911.3 and 5,110.8, respectively. The additional costs related only to LTBI steps would be USD 328.7 and USD 11,113.7 for *status quo* and enhanced strategies, respectively. Finally, the incremental cost per additional active TB patient detected was USD 299.7 and for TPT completion, USD 158.6.

Table 4 and S8 present the budget and epidemiological impact of the *status quo* and the enhanced strategies. In 2019, 63,591 new pulmonary TB patients were reported in Brazil.⁽⁷⁾ Applying the estimated proportions of HHC completing each step of the cascade, in the *status quo* strategy, 118 active TB cases (representing 0.2% of new pulmonary TB patients) would be found, 1,950 contacts would complete TPT and 132 TB cases would be avoided (representing 0.2% of the index cases). In the enhanced strategies 9,008 active TB cases would be found (representing 14% of index cases), 58,867 HHC would complete TPT and 4,001 TB cases would be averted (representing 6.3% of index cases). To find these additional 14% of active TB cases would utilize 6% of the NTP budget, whereas to avert 6.3% of all TB pulmonary cases, an additional 12% in the NTP budget would be utilized (Table 4).

Discussion

We found that for an enhanced HHC management cascade-of-care, one third of costs would be utilized to identify one active TB case (USD 158.6). Additional USD 299.7 would be necessary to each HHC complete LTBI treatment. Considering the current epidemiologic TB situation in Brazil, this would cost a total of USD 4.5 million to avert 4,001 (6% of current number of pulmonary TB cases in Brazil) new TB cases yearly. Although this represents 12% of the NTP budget, only a small part of these costs would be covered by the NTP as much would be paid by other sources.

These findings have important public health implications for Brazil. In an enhanced HHC management cascade-of-care, one third would be already used for active TB case finding, but without the benefit of preventing cases. Most of the interventions used by the included studies for increasing active TB case finding are the same that would be used for LTBI investigation and further TPT. Moreover, many of interventions put in place are already routine care in the Unified Health System in Brazil, such as home visits, health care worker training and tests free of costs for HHC. Therefore, the scaling up of active TB case finding without the scaling up of LTBI investigation and treatment would represent missed opportunity costs.

A previous WHO economic evaluation estimated costs of one active TB treatment in Brazil to be USD 1,142.(55) Therefore, the costs to avert these 4.001 cases would be almost the same if we had to treat them for active TB. However, prevention would result in other benefits for these patients, such elimination of TB related stigma,(56) economical losses(57, 58) and possible long-term disabilities(59).

Our study has several limitations. First, we did not have programmatic data from the Brazilian NTP to estimate the different steps of the cascade-of-care for the *status quo*; therefore, we relied on published studies from unique cities that could not represent the national scenario. Second, most of the studies included in the enhanced strategies review were small interventions studies - not country wide. Thus, the scale-up of those interventions at national level may not achieve the same impact at the same cost. Third, because of the absence of studies evaluating the component of enhanced active TB case finding in Brazil, we used estimates of other low- and middle-income countries, and this might not reflect the situation in Brazil. Fourth, we did not estimate the costs of interventions

to enhance the HHC management cascade-of-care, as well as the costs for treating TB patients, so we could not directly estimate potential savings. We also did not consider the effect of averting TB cases in the TB transmission in Brazil; therefore, we might be underestimating the long-term population effect of TPT and overestimating costs. Finally, patients' costs were out of the scope of this study. However, the economical burden for patients during active TB is high in Brazil, the total patients' costs just related to TB treatment was estimated to be 395 USD,(60) which is more than the Brazilian monthly minimal wage (USD 253.1).(61)

Despite the limitations, our study has several strengths. We applied a framework of health system costs which included detailed information of activities performed per each step of the cascade-of-care. We used a comprehensive search strategy with defined inclusion and exclusion criteria, and a meta-analysis to estimate the proportions of patients completing each step of both cascades, instead of choosing unique studies. Therefore, we minimized the risk of selection bias, and it might improve the generalizability of our results.

In conclusion, TPT among HHC beyond the active TB case finding does not imply in economical burden for the health system, provides a striking impact in the TB endemics in Brazil and more benefits for patients. As the Brazilian National plan to end TB is being revised, the scale up of LTBI investigation and treatment should be included to achieve TB elimination.

Contributions

MLB, OO, DM, AT were responsible for the study concept and design. MLB, DM , AT wrote the initial draft. MLB and DM performed the statistical analysis.

MLB, OO, EF, DM, AT contributed to data interpretation and to the critical revision of the manuscript for important intellectual content.

References

1. Global tuberculosis report 2020. The World Health Organization. 2020. Available on: https://www.who.int/tb/publications/global_report/TB20_Exec_Sum_20201014.pdf.

2. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS medicine*. 2016;13(10):e1002152. Epub 2016/10/26.
3. Dye C, Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Prospects for tuberculosis elimination. *Annual review of public health*. 2013;34:271-86. Epub 2012/12/19.
4. United Nations. United Nations High-Level Meeting on The Fight Against Tuberculosis. United Nations. 2018. Available on: <https://www.who.int/tb/unhlmonTBDeclaration.pdf>.
5. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. 2019. Available on: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>.
6. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2018. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Available on: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/30/MANUAL-DE-RECOMENDACOES-PARA-O-CONTROLE-DA-TUBERCULOSE-NO-BRASIL.pdf>.
7. Boletim Epidemiológico de Tuberculose 2020. 2020. Available on: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-2020>.
8. 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 [Electronic Resource]*. 2017;12(9):e0184061.
9. Fox GJ, Nhung NV, Sy DN, Hoa NLP, Anh LTN, Anh NT, et al. Household-Contact Investigation for Detection of Tuberculosis in Vietnam. *The New England journal of medicine*. 2018;378(3):221-9.
10. Cavalcante SC, Durovni B, Barnes GL, Souza FB, Silva RF, Barroso PF, et al. Community-randomized trial of enhanced DOTS for tuberculosis control in Rio de Janeiro, Brazil. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease*. 2010;14(2):203-9.
11. Bastos ML, Oxlade O, Benedetti A, Fregonese F, Valiquette C, Lira SCC, et al. A Public Health Approach to Increase Treatment of Latent Tuberculosis among Household Contacts in Three Brazilian Cities. In press. *international Journal of Tuberculosis & Lung Disease*. 2020.
12. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2013;41(1):140-56. Epub 2012/09/01.
13. Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income

countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2008;8(6):359-68. Epub 2008/05/03.

14. Blok L, Sahu S, Creswell J, Alba S, Stevens R, Bakker MI. Comparative meta-analysis of tuberculosis contact investigation interventions in eleven high burden countries. *PloS one*. 2015;10(3):e0119822. Epub 2015/03/27.

15. Population Census. Brazil. Available on: <https://www.ibge.gov.br/en/statistics/social/population/22836-2020-census-censo4.html?=&t=o-que-e>.

16. Hamza TH, van Houwelingen HC, Stijnen T. The binomial distribution of meta-analysis was preferred to model within-study variability. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(1):41-51. Epub 2007/12/18.

17. Balduzzi S, Rucker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019;22(4):153-60. Epub 2019/09/30.

18. OXLADE OB, A. ; ADJOBIMEY, M. ; COOK, V. J. ; FISHER, D. ; FOX, GREGORY J ; FREGONESE, FEDERICA ; HADISOEMARTO, P. ; HILL, PHILIP C ; JONHSTON, J. ; Long, Richard ; BAAH, J. O. ; RUSLAMI, R. ; TRAJMAN, A. ; VALIQUETTE, C. ; MENZIES, Dick. Enhancing the Public Health Impact of Latent Tuberculosis Infection Management: The ACT4 Cluster Randomized Trial. In press. . 2020.

19. Alsdurf H, Oxlade O, Adjobimey M, Ahmad Khan F, Bastos M, Bedingfield N, et al. Resource implications of the latent tuberculosis cascade of care: a time and motion study in five countries. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):341. Epub 2020/04/23.

20. Secretary of Health Rio de Janeiro. Salary informed by coordinator of the district 5.2. Personal communication. 2018.

21. Sistema de Gerenciamento da Tabela Unificada de Procedimentos e Medicamentos. SIGTAP. Available on www.sigtap.datasus.gov.br/.

22. Bastos ML, Campbell JR, Oxlade O, Adjobimey M, Trajman A, Ruslami R, et al. Health System Costs of Treating Latent Tuberculosis Infection With Four Months of Rifampin Versus Nine Months of Isoniazid in Different Settings. *Annals of internal medicine*. 2020. Epub 2020/06/17.

23. Steffen RE, Caetano R, Pinto M, Chaves D, Ferrari R, Bastos M, et al. Cost-effectiveness of Quantiferon(R)-TB Gold-in-Tube versus tuberculin skin testing for contact screening and treatment of latent tuberculosis infection in Brazil. *PloS one*. 2013;8(4):e59546. Epub 2013/04/18.

24. CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE). World Health Organization. Available on: <https://www.who.int/choice/toolkit/en/>.

25. Inflation rates by country. World Bank. Accessed on Setembro,10 2020, Available on: <https://data.worldbank.org/indicator/FP.CPI.TOTL.ZG> . .

26. PPP conversion factor. World Bank. Available online : <https://data.worldbank.org/indicator/pa.nus.ppp>. Accessed on Setembro,10 2020. .
27. Gupta RK, Calderwood CJ, Yavlinsky A, Krutikov M, Quartagno M, Aichelburg MC, et al. Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. *Nat Med*. 2020. Epub 2020/10/21.
28. United Nations. Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). *World Population Prospects 2019, Online Edition*. Rev. 1. Available on: <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/>.
29. 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. *The New England journal of medicine*. 2018;379(5):440-53. Epub 2018/08/02.
30. 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. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;93:277-83.
31. de Lima LM, Schwartz E, Gonzales RI, Harter J, de Lima JF. [The tuberculosis control program in Pelotas/RS, Brazil: home contact investigations]. *Revista Gaucha de Enfermagem*. 2013;34(2):102-10.
32. Gazetta CE, Ruffino-Netto A, Pinto Neto JM, Santos Mde L, Cury MR, Vendramini SH, et al. Investigation of tuberculosis contacts in the tuberculosis control program of a medium-sized municipality in the southeast of Brazil in 2002. *Jornal Brasileiro De Pneumologia: Publicacao Oficial Da Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia*. 2006;32(6):559-65.
33. 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 [Electronic Resource]*. 2016;11(6):e0155348.
34. Becerra MC, Pachao-Torreblanca IF, Bayona J, Celi R, Shin SS, Kim JY, et al. Expanding tuberculosis case detection by screening household contacts. *Public health reports (Washington, DC : 1974)*. 2005;120(3):271-7.
35. Beyanga M, Kidenya BR, Gerwing-Adima L, Ochodo E, Mshana SE, Kasang C. Investigation of household contacts of pulmonary tuberculosis patients increases case detection in Mwanza City, Tanzania. *BMC infectious diseases*. 2018;18(1):110.
36. Chatla C, Jaju J, Achanta S, Samyuktha R, Chakramahanti S, Purad C, et al. Active case finding of rifampicin sensitive and resistant TB among household contacts of drug resistant TB patients in Andhra Pradesh and Telangana states of India - A systematic screening intervention. *The Indian journal of tuberculosis*. 2018;65(3):218-24.

37. Chheng P, Nsereko M, Malone LL, Okware B, Zalwango S, Joloba M, et al. Tuberculosis case finding in first-degree relative contacts not living with index tuberculosis cases in Kampala, Uganda. *Clinical epidemiology*. 2015;7(101531700):411-9.
38. Ekwueme O-EC, Omotowo BI, Agwuna KK. Strengthening contact tracing capacity of pulmonary tuberculosis patients in Enugu, southeast Nigeria: a targeted and focused health education intervention study. *BMC public health*. 2014;14(100968562):1175.
39. Htet KKK, Liabsuetrakul T, Thein S, McNeil EB, Chongsuvivatwong V. Improving detection of tuberculosis among household contacts of index tuberculosis patients by an integrated approach in Myanmar: a cross-sectional study. *BMC infectious diseases*. 2018;18(1):660.
40. Imsanguan W, Bupachat S, Wanchaithanawong V, Luangjina S, Thawtheong S, Nedsuwan S, et al. Contact tracing for tuberculosis, Thailand. *Bulletin of the World Health Organization*. 2020;98(3):212-8.
41. Jaganath D, Zalwango S, Okware B, Nsereko M, Kisingo H, Malone L, et al. Contact investigation for active tuberculosis among child contacts in Uganda. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(12):1685-92.
42. Jerene D, Melese M, Kassie Y, Alem G, Daba SH, Hiruye N, et al. The yield of a tuberculosis household contact investigation in two regions of Ethiopia. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(8):898-903.
43. Kigozi NG, Heunis JC, Engelbrecht MC. Yield of systematic household contact investigation for tuberculosis in a high-burden metropolitan district of South Africa. *BMC public health*. 2019;19(1):867.
44. Little KM, Msandiwa R, Martinson N, Golub J, Chaisson R, Dowdy D. Yield of household contact tracing for tuberculosis in rural South Africa. *BMC infectious diseases*. 2018;18(1):299.
45. Malik AA, Amanullah F, Codlin AJ, Siddiqui S, Jaswal M, Ahmed JF, et al. Improving childhood tuberculosis detection and treatment through facility-based screening in rural Pakistan. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2018;22(8):851-7.
46. Mandalakas AM, Ngo K, Alonso Ustero P, Golin R, Anabwani F, Mzileni B, et al. BUTIMBA: Intensifying the Hunt for Child TB in Swaziland through Household Contact Tracing. *PloS one*. 2017;12(1):e0169769.
47. Martinez L, Shen Y, Handel A, Chakraborty S, Stein CM, Malone LL, et al. Effectiveness of WHO's pragmatic screening algorithm for child contacts of tuberculosis

cases in resource-constrained settings: a prospective cohort study in Uganda. *The Lancet Respiratory medicine*. 2018;6(4):276-86.

48. Masur J, Koenig SP, Julma P, Ocheretina O, Duran-Mendicuti MA, Fitzgerald DW, et al. Active Tuberculosis Case Finding in Haiti. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2017;97(2):433-5.

49. Saunders MJ, Wingfield T, Tovar MA, Baldwin MR, Datta S, Zevallos K, et al. A score to predict and stratify risk of tuberculosis in adult contacts of tuberculosis index cases: a prospective derivation and external validation cohort study. *The Lancet Infectious diseases*. 2017;17(11):1190-9.

50. Shah SA, Qayyum S, Abro R, Baig S, Creswell J. Active contact investigation and treatment support: an integrated approach in rural and urban Sindh, Pakistan. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2013;17(12):1569-74.

51. Yuen CM, Millones AK, Contreras CC, Lecca L, Becerra MC, Keshavjee S. Tuberculosis household accompaniment to improve the contact management cascade: A prospective cohort study. *PLoS one*. 2019;14(5):e0217104.

52. Tefera F, Barnabee G, Sharma A, Feleke B, Atnafu D, Haymanot N, et al. Evaluation of facility and community-based active household tuberculosis contact investigation in Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC health services research*. 2019;19(1):234.

53. Jackson-Sillah D, Hill PC, Fox A, Brookes RH, Donkor SA, Lugos MD, et al. Screening for tuberculosis among 2381 household contacts of sputum-smear-positive cases in The Gambia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;101(6):594-601.

54. Ohene S-A, Bonsu F, Hanson-Nortey NN, Sackey A, Danso S, Afutu F, et al. Yield of tuberculosis among household contacts of tuberculosis patients in Accra, Ghana. *Infectious diseases of poverty*. 2018;7(1):14.

55. Target product profiles for tuberculosis preventive treatment. Available on: <https://www.who.int/publications/i/item/target-product-profiles-for-tuberculosis-preventive-treatment>. .

56. Kane JC, Elafros MA, Murray SM, Mitchell EMH, Augustinavicius JL, Causevic S, et al. A scoping review of health-related stigma outcomes for high-burden diseases in low- and middle-income countries. *BMC medicine*. 2019;17(1):17. Epub 2019/02/16.

57. Tanimura T, Jaramillo E, Weil D, Raviglione M, Lönnroth K. Financial burden for tuberculosis patients in low- and middle-income countries: a systematic review. *The European respiratory journal*. 2014;43(6):1763-75. Epub 2014/02/15.

58. Meghji J, Gregorius S, Madan J, Chitimbe F, Thomson R, Rylance J, et al. The long term effect of pulmonary tuberculosis on income and employment in a low income, urban setting. 2020:thoraxjnl-2020-215338.
59. Romanowski K, Baumann B, Basham CA, Ahmad Khan F, Fox GJ, Johnston JC. Long-term all-cause mortality in people treated for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2019;19(10):1129-37. Epub 2019/07/22.
60. Steffen R, Menzies D, Oxlade O, Pinto M, de Castro AZ, Monteiro P, et al. Patients' costs and cost-effectiveness of tuberculosis treatment in DOTS and non-DOTS facilities in Rio de Janeiro, Brazil. *PloS one*. 2010;5(11):e14014. Epub 2010/11/26.
61. Brazilian Minimal Wage in 2019. Available on:
<http://www.ipeadata.gov.br/exibeserie.aspx?stub=1&serid1739471028=1739471028>.

Main Tables

Table 1- Pooled proportions of HHCs completing each step of the cascade-of-care by different strategies*†

Proportions of the cascade-of-care‡	Status quo ¹		Enhanced cascade ²	
	Pooled estimates (95% CI) (N=6 studies)	Estimated N of HHCs retained in each step of the cascade from a hypothetical cohort of 100 index TB cases	Pooled estimates (95% CI) (N=24 studies)	Estimated N of HHCs retained in each step of the cascade from a hypothetical cohort of 100 index TB cases
Proportion 1: HHC identified/ HHC expected§	67.3% (95% CI: 49.7% to 81%)	202	99.9% (95% CI: 95.4% to 100%)	300
<i>Steps (activities) exclusively in the cascade-of-care for enhanced active case TB detection</i>				
Proportion 2: Only symptom screen / HHC identified	-	-	99.2% (95% CI: 94.3% to 99.9%)	297
<i>Steps (activities) exclusively in cascade-of-care for full enhanced LTBI management</i>				
Proportion 2: Initiated LTBI test (symptom screen also performed at same time)/ HHC identified	6.6% (95% CI: 1.4% to 25.7%)	13	65.8% (95% CI: 62.8% to 68.8%)	197
Proportion 3: Completed LTBI testing / Initiated LTBI testing	90% (95% CI: 81.7% to 94.7%)	12	92.2% (95% CI: 89.9% to 94.1%)	182
<i>Steps reported in both strategies (full LTBI enhanced management and active TB detection)</i>				
Proportion 4: Had medical evaluation/ Need medical evaluation¶	99.7% (95% CI: 79.6% to 100%)	5	98.9% (95% CI: 92.2% to 99.8%)	140
Proportion 5: Active TB patients detected/ Had medical evaluation	4.3% (95% CI: 2.3% to 8%)	0	10.1% (95% CI: 7% to 14.4%)	14
<i>Steps (activities) exclusively in cascade-of-care for full enhanced LTBI management</i>				
Proportion 6: Started LTBI treatment/ Had medical evaluation	78.9% (95% CI: 60.8% to 90%)	4	77% (95% CI: 72.5% to 81%)	108
Proportion 7: Completed TPT / Started TPT	77.2% (95% CI: 72.8% to 81.1%)	3	69% (95% CI: 63.1% to 74.3%)	71
Abbreviations: CI-confidential interval, HHC- household contacts, LTBI- latent tuberculosis infection, TB -Tuberculosis, TPT tuberculosis preventive therapy				
Notes:				
*Pooled proportions from meta-analysis of results from six studies (Figure S1B) for <i>status quo</i>				
†Pooled proportions from meta-analysis of results from two studies of enhanced LTBI management that included active TB detection, and of results of 22 studies that focused only on enhanced active TB detection (Figure S1A & S1B)				
‡The number of cohorts reported in each of the steps of the cascade-of-care are shown in table S6 and S7				
§-HHC expected based on the estimate of three HHC for each index TB patient, from reference (1)				
¶Need medical evaluation: HHC who were TST positive and/or had symptoms				

Table 2- Costs related to activities performed in each step of the LTBI cascade-of-care (USD 2019)

	Unit cost per HHC	Assumptions/parameters	References
Step 1 - HHC expected			
No costs	-	-	-
Step 2 - HHC identification			
Outpatient visit	3.04	1 outpatient visit	WHO choice (2)
Salary for one nurse to conduct HHC identification	0.82	2.5 min per HHC identification	Salary: (3) Time spent in activity: (4)
HIV test for HHCs	2.63	Only HHCs of PLHIV received HIV testing. Co-infection TB/HIV=8%	(5, 6)
Step 3A - TST application & symptom screening at same time			
Outpatient visit	3.04	1 outpatient visit	WHO choice (2)
Salary of nurse to apply TST & symptom screening	1.48	4.5 min per TST applied	Salary: (3) Time spent in activity: (4)
Costs of TST	8.64	-	(7)
Step 3B - Only symptom screening to detect active TB finding			
Outpatient visit	3.04	1 outpatient visit	WHO choice (2)
Salary of nurse to conduct symptom screening	1.48	4.5 min per symptoms screen	Salary: (3) Time spent in activity: (4)
Step 4- TST reading and referral for medical evaluation			
Outpatient visit	3.04	1 outpatient visit	WHO choice (2)
Salary of nurse to read TST and referral for medical evaluation if needed	0.95	2.9 min per TST read	Salary: (3) Time spent in activity: (4)
Need medical evaluation			
No costs	-	-	-
Step 5 Had medical evaluation			
Outpatient visit	3.04	Assumption: two outpatient visits (one for CXR request and one to perform CXR)	Cost of out patient visit WHO choice (2)
Salary for physician to conduct medical evaluation	4.10	9.7 min per HHC visit	Salary: (3) Time spent in activity: (4)
Liver function tests (LFTs)	2.60	5% of HHC high-risk group of DILI had LFTs	MoH: (8)
Sputum	1.15	Assumption: 10% of referred had sputum requested	MoH: (8)
Culture	5.17	Assumption: 10% of referred had sputum requested	MoH: (8)
Chest x-ray	3.04	all HHC that reached this step had chest x-ray	MoH: (8)
Step 6 TPT or TB treatment recommended and started			
Outpatient visit	3.04	1 outpatient	WHO choice (2)
Salary of physician to recommend TPT or TB treatment	2.02	5.5 min per HHC visit	Salary: (3) Time spent in activity: (4)
TPT completion			
Total costs for completion treatment (included visits and drugs)	36.0	Considered nine months of isoniazid regimen, completion defined if at least 80% of doses taken	(9)

Abbreviations: HHC-household contacts, LTBI- latent tuberculosis infection, DILI- drug-induced liver injury, TB- tuberculosis, TST- tuberculin skin test, MoH- Brazilian Ministry of Health, WHO- World Health Organization, USD- United States Dollar TPT- tuberculosis preventive therapy

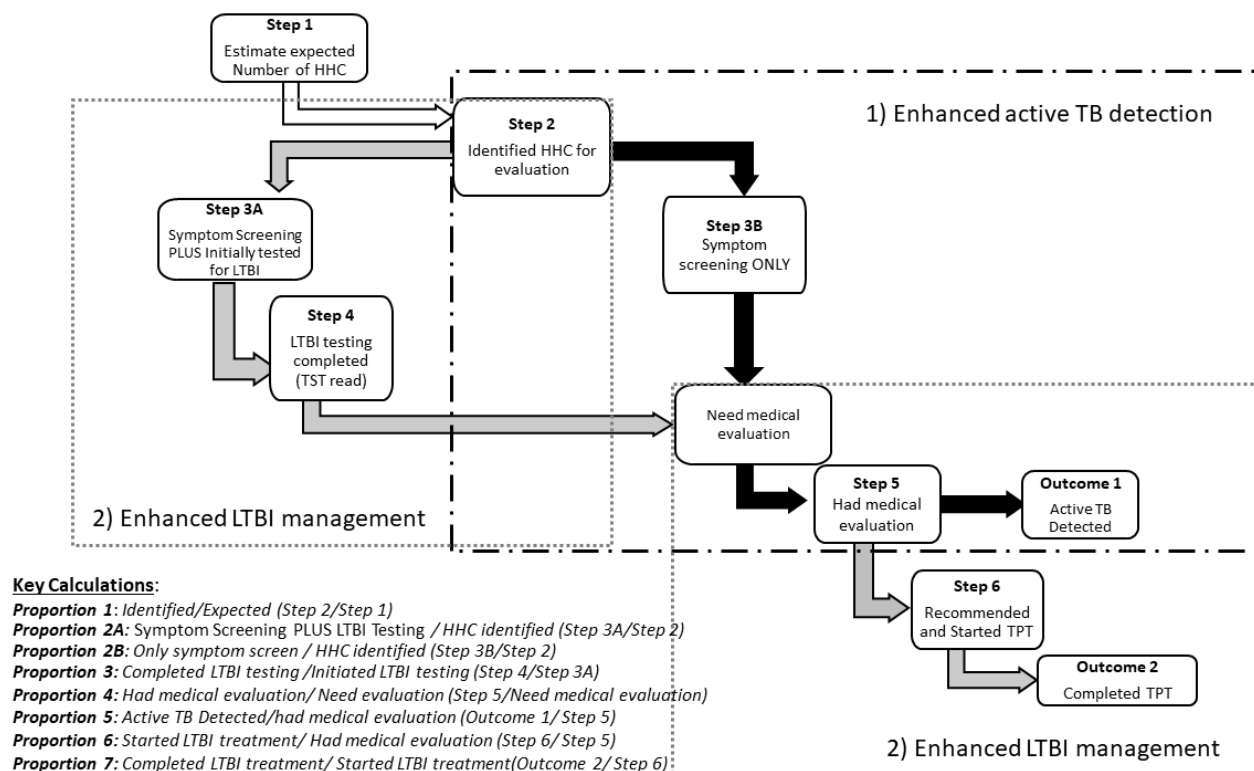
Table 3 –Cost-effectiveness analyses comparing three strategies for household contact management

	<i>Status quo</i>	Enhanced cascade-of-care
Effectiveness (per 100 new pulmonary TB patients) (estimates from Table 1)		
N TB patients prevalent at time of HHC investigation detected	0	14
LTBI treatment initiated	4	108
LTBI treatment completed	3	71
Costs in USD (per 100 new pulmonary TB patients) (estimates from Table 2)		
Investigation only for detection of HHC with active TB (Steps 1, 2, 3B and 5)	911.3	5,110.8
LTBI management-related steps only (TST application & reading, LTBI treatment initiation and follow-up - Steps 3A, 4, 6, 7)	328.7	11,113.7
Incremental cost per additional active TB patient detected		299.97
Incremental cost per additional HHC with LTBI completing TPT		158.60
Abbreviations: HHC-Household contacts, TB-Tuberculosis, LTBI-Latent tuberculosis infection, USD- United States Dollar		

Table 4- Budget impact of the two enhanced strategies, if they had been applied to the cohort of all new pulmonary tuberculosis cases reported in Brazil, 2019

Estimates	Status quo	Enhanced cascade- of-care
Brazilian TB indicators*		
Total new TB patients		73,684
Total new pulmonary TB patients (microbiologically or clinically confirmed)		63,591
Effectiveness measures		
Effectiveness related to active TB detection		
N of expected HHC†	190,773	190,773
N of HHC identified	128,390	190,582
<i>TB patients detected as part of HHC investigation</i>	118	9008
% of TB detected in HHC, over the N of total new pulmonary TB patients	0.2%	14%
Effectiveness related only to LTBI management		
N of HHC starting LTBI treatment	2,526	68,679
<i>N of HHC completing LTBI treatment‡</i>	1,950	58,867
HHC < 5 years old	133	4,003
HHC 5-14 years old	271	8,183
HHC > 14 years old	1,546	46,682
<i>Expected N TB cases if untreated, among HHC completing TPT§ (total)</i>	147	4,446
HHC under 5 years old	37	1109
HHC 5-14 years old	36	1096
HHC >14 years old	74	2241
<i>Expected N averted TB cases among HHC completing LTBI treatment¶ (total)</i>	132	4,001
% of TB averted cases over the N of index cases	0.2%	6.3%
Costs (USD)		
NTP Budget in 2019 #	38,000,000	38,000,000
Investigation only for detection of HHC with active TB		
Total costs	1,625,840.96	3,274,476.11
% of NTP budget	4%	9%
LTBI management related steps only (TST application & reading, TPT initiation and follow-up)		
Total costs	1,767,752.00	4,530,112.84
% of NTP budget	5%	12%
Abbreviations:		
HHC-Household contacts, LTBI-Latent tuberculosis infection, N- Number, National Tuberculosis Program, TST- tuberculin skin test, TB-Tuberculosis, USD- United States Dollar, TPT- Tuberculosis Preventive Therapy		
Notes:		
*Reference (10).		
†HHC expected, estimated multiplying the number of new pulmonary TB patients times three, reference (1)		
‡Assumed that distribution of age among HHC is the same of the general Brazilian population, reference (11), further details in Table S8.		
§-Assumed cumulative 5 years incidence of active TB among household contacts by age was: ≤ 4 y old 27.8%, 5-14 y old 13.4%, >14 y old 4.8%, reference (12). Further details for the calculations in table S8		
¶Assumed completed LTBI treatment would prevent 90% of those cases (13)		
#Reference (14)		

Figure 1- Schematic design of the two LTBI cascade-of-care



References

1. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2013;41(1):140-56. Epub 2012/09/01.
2. CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE). World Health Organization. Available on: <https://www.who.int/choice/toolkit/en/>.
3. Secretary of Health Rio de Janeiro. Salary informed by coordinator of the district 5.2. Personal communication. 2018.
4. Alsdurf H, Oxlade O, Adjobimey M, Ahmad Khan F, Bastos M, Bedingfield N, et al. Resource implications of the latent tuberculosis cascade of care: a time and motion study in five countries. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):341. Epub 2020/04/23.
5. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. 2019. Available on: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>.
6. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2018. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Available on: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/30/MANUAL-DE-RECOMENDACOES-PARA-O-CONTROLE-DA-TUBERCULOSE-NO-BRASIL.pdf>.
7. Steffen RE, Caetano R, Pinto M, Chaves D, Ferrari R, Bastos M, et al. Cost-effectiveness of Quantiferon(R)-TB Gold-in-Tube versus tuberculin skin testing for contact screening and treatment of latent tuberculosis infection in Brazil. *PloS one*. 2013;8(4):e59546. Epub 2013/04/18.

8. Sistema de Gerenciamento da Tabela Unificada de Procedimentos e Medicamentos. SIGTAP. Available on www.sigtap.datasus.gov.br/.
9. Bastos ML, Campbell JR, Oxlade O, Adjobimey M, Trajman A, Ruslami R, et al. Health System Costs of Treating Latent Tuberculosis Infection With Four Months of Rifampin Versus Nine Months of Isoniazid in Different Settings. *Annals of internal medicine*. 2020;173(3):169-78. Epub 2020/06/17.
10. Boletim Epidemiológico de Tuberculose 2020. 2020. Available on: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-2020>.
11. United Nations. Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). *World Population Prospects 2019, Online Edition*. Rev. 1. Available on: <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/>.
12. Gupta RK, Calderwood CJ, Yavlinsky A, Krutikov M, Quartagno M, Aichelburg MC, et al. Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. *Nat Med*. 2020. Epub 2020/10/21.
13. 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. *The New England journal of medicine*. 2018;379(5):440-53. Epub 2018/08/02.
14. Global tuberculosis report 2020. The World Health Organization. 2020. Available on: https://www.who.int/tb/publications/global_report/TB20_Exec_Sum_20201014.pdf.

Supplementary material

Table S1- Search strategy in Medline (run on 11 August 2020)

Using Brazil terms
1. exp Latent Tuberculosis/ or exp Tuberculosis/
2. (Latent TB or latent tuberc* or tuberc* infection or inactive tuber* or LTBI).ti,ab,kw.
3. exp Family Characteristics/
4. (household* or contact*).ti,ab,kw.
5. (cascade adj2 care).ti,ab,kw.
6. exp "Health Services Needs and Demand"/
7. exp "Continuity of Patient Care"/
8. (screening or investigation or contact or finding or tuberc* screening).ti,ab,kw.
9. exp Mass Screening/
10. (complan* or complet* or finaliz* or adher* or contact or yield).ti,ab,kw.
11. exp Brazil/
12. (Brazil* or Brasil*).ti,ab,kw.
13. 1 or 2
14. 3 or 4
15. or/5-10
16. 11 or 12
17. 13 and 14 and 15 and 15
18. animals/ not humans.sh.
19. 17 not 18
Titles found N=125
Using Low Middle Income terms ¹
1. exp Latent Tuberculosis/ or exp Tuberculosis/
2. (Latent TB or latent tuberc* or tuberc* infection or inactive tuber* or LTBI).ti,ab,kw.
3. exp Family Characteristics/
4. (household* or contact*).ti,ab,kw.
5. (cascade adj2 care).ti,ab,kw.
6. exp "Health Services Needs and Demand"/
7. exp "Continuity of Patient Care"/
8. (screening or investigation or contact or finding or tuberc* screening).ti,ab,kw.
9. exp Mass Screening/
10. (complan* or complet* or finaliz* or adher* or contact or yield).ti,ab,kw.
11. (afghanistan OR albania OR algeria OR american samoa OR angola OR "antigua and barbuda" OR antigua OR barbuda OR argentina OR armenia OR armenian OR aruba OR azerbaijan OR bahrain OR bangladesh OR barbados OR

republic of belarus OR belarus OR byelarus OR belorussia OR byelorussian OR
 belize OR british honduras OR benin OR dahomey OR bhutan OR bolivia OR "bosnia
 and herzegovina" OR bosnia OR herzegovina OR botswana OR bechuanaland OR
 brazil OR brasil OR bulgaria OR burkina faso OR burkina fasso OR upper volta OR
 burundi OR urundi OR cabo verde OR cape verde OR cambodia OR kampuchea OR
 khmer republic OR cameroon OR cameron OR cameroun OR central african republic
 OR ubangi shari OR chad OR chile OR china OR colombia OR comoros OR comoro
 islands OR iles comores OR mayotte OR democratic republic of the congo OR
 democratic republic congo OR congo OR zaire OR costa rica OR "cote d'ivoire" OR
 "cote d'ivoire" OR cote divoire OR cote d ivoire OR ivory coast OR croatia OR cuba
 OR cyprus OR czech republic OR czechoslovakia OR djibouti OR french somaliland
 OR dominica OR dominican republic OR ecuador OR egypt OR united arab republic
 OR el salvador OR equatorial guinea OR spanish guinea OR eritrea OR estonia OR
 eswatini OR swaziland OR ethiopia OR fiji OR gabon OR gabonese republic OR
 gambia OR "georgia (republic)" OR georgian OR ghana OR gold coast OR gibraltar
 OR greece OR grenada OR guam OR guatemala OR guinea OR guinea bissau OR
 guyana OR british guiana OR haiti OR hispaniola OR honduras OR hungary OR india
 OR indonesia OR timor OR iran OR iraq OR isle of man OR jamaica OR jordan OR
 kazakhstan OR kazakh OR kenya OR "democratic people's republic of korea" OR
 republic of korea OR north korea OR south korea OR korea OR kosovo OR
 kyrgyzstan OR kirghizia OR kirgizstan OR kyrgyz republic OR kirghiz OR laos OR lao
 pdr OR "lao people's democratic republic" OR latvia OR lebanon OR lebanese
 republic OR lesotho OR basutoland OR liberia OR libya OR libyan arab jamahiriya
 OR lithuania OR macau OR macao OR "macedonia (republic)" OR macedonia OR
 madagascar OR malagasy republic OR malawi OR nyasaland OR malaysia OR
 malay federation OR malaya federation OR maldives OR indian ocean islands OR
 indian ocean OR mali OR malta OR micronesia OR federated states of micronesia
 OR kiribati OR marshall islands OR nauru OR northern mariana islands OR palau OR
 tuvalu OR mauritania OR mauritius OR mexico OR moldova OR moldovian OR
 mongolia OR montenegro OR morocco OR ifni OR mozambique OR portuguese east
 africa OR myanmar OR burma OR namibia OR nepal OR netherlands antilles OR
 nicaragua OR niger OR nigeria OR oman OR muscat OR pakistan OR panama OR
 papua new guinea OR new guinea OR paraguay OR peru OR philippines OR
 philipines OR phillipines OR phillippines OR poland OR "polish people's republic" OR
 portugal OR portuguese republic OR puerto rico OR romania OR russia OR russian
 federation OR ussr OR soviet union OR union of soviet socialist republics OR rwanada
 OR ruanda OR samoa OR pacific islands OR polynesia OR samoan islands OR
 navigator island OR navigator islands OR "sao tome and principe" OR saudi arabia
 OR senegal OR serbia OR seychelles OR sierra leone OR slovakia OR slovak
 republic OR slovenia OR melanesia OR solomon island OR solomon islands OR
 norfolk island OR norfolk islands OR somalia OR south africa OR south sudan OR sri
 lanka OR ceylon OR "saint kitts and nevis" OR "st. kitts and nevis" OR saint lucia OR
 "st. lucia" OR "saint vincent and the grenadines" OR saint vincent OR "st. vincent" OR
 grenadines OR sudan OR suriname OR surinam OR dutch guiana OR netherlands
 guiana OR syria OR syrian arab republic OR tajikistan OR tadjikistan OR tadjhikistan
 OR tadjhik OR tanzania OR tanganyika OR thailand OR siam OR timor leste OR east

timor OR togo OR togolese republic OR tonga OR "trinidad and tobago" OR trinidad OR tobago OR tunisia OR turkey OR "turkey (republic)" OR turkmenistan OR turkmen OR uganda OR ukraine OR uruguay OR uzbekistan OR uzbek OR vanuatu OR new hebrides OR venezuela OR vietnam OR viet nam OR middle east OR west bank OR gaza OR palestine OR yemen OR yugoslavia OR zambia OR zimbabwe OR northern rhodesia OR global south OR africa south of the sahara OR sub-saharan africa OR subsaharan africa OR africa, central OR central africa OR africa, northern OR north africa OR northern africa OR magreb OR maghrib OR sahara OR africa, southern OR southern africa OR africa, eastern OR east africa OR eastern africa OR africa, western OR west africa OR western africa OR west indies OR indian ocean islands OR caribbean OR central america OR latin america OR "south and central america" OR south america OR asia, central OR central asia OR asia, northern OR north asia OR northern asia OR asia, southeastern OR southeastern asia OR south eastern asia OR southeast asia OR south east asia OR asia, western OR western asia OR europe, eastern OR east europe OR eastern europe OR developing country OR developing countries OR developing nation? OR developing population? OR developing world OR less developed countr* OR less developed nation? OR less developed population? OR less developed world OR lesser developed countr* OR lesser developed nation? OR lesser developed population? OR lesser developed world OR under developed countr* OR under developed nation? OR under developed population? OR under developed world OR underdeveloped countr* OR underdeveloped nation? OR underdeveloped population? OR underdeveloped world OR middle income countr* OR middle income nation? OR middle income population? OR low income countr* OR low income nation? OR low income population? OR lower income countr* OR lower income nation? OR lower income population? OR underserved countr* OR underserved nation? OR underserved population? OR underserved world OR under served countr* OR under served nation? OR under served population? OR under served world OR deprived countr* OR deprived nation? OR deprived population? OR deprived world OR poor countr* OR poor nation? OR poor population? OR poor world OR poorer countr* OR poorer nation? OR poorer population? OR poorer world OR developing econom* OR less developed econom* OR lesser developed econom* OR under developed econom* OR underdeveloped econom* OR middle income econom* OR low income econom* OR lower income econom* OR low gdp OR low gnp OR low gross domestic OR low gross national OR lower gdp OR lower gnp OR lower gross domestic OR lower gross national OR Imics OR Imics OR third world OR lami countr* OR transitional countr* OR emerging economies OR emerging nation?).ti,ab,sh,kf.

12. 1 or 2

13. 3 or 4

14. or/5-10

15. 11 and 12 and 13 and 14

16. animals/ not humans.sh.

17. 16 not 17 **Titles found N=1690**

¹Terms from LMIC available on <https://epoc.cochrane.org/lmic-filters>

Figure S1 – Studies selection for effectiveness outcomes

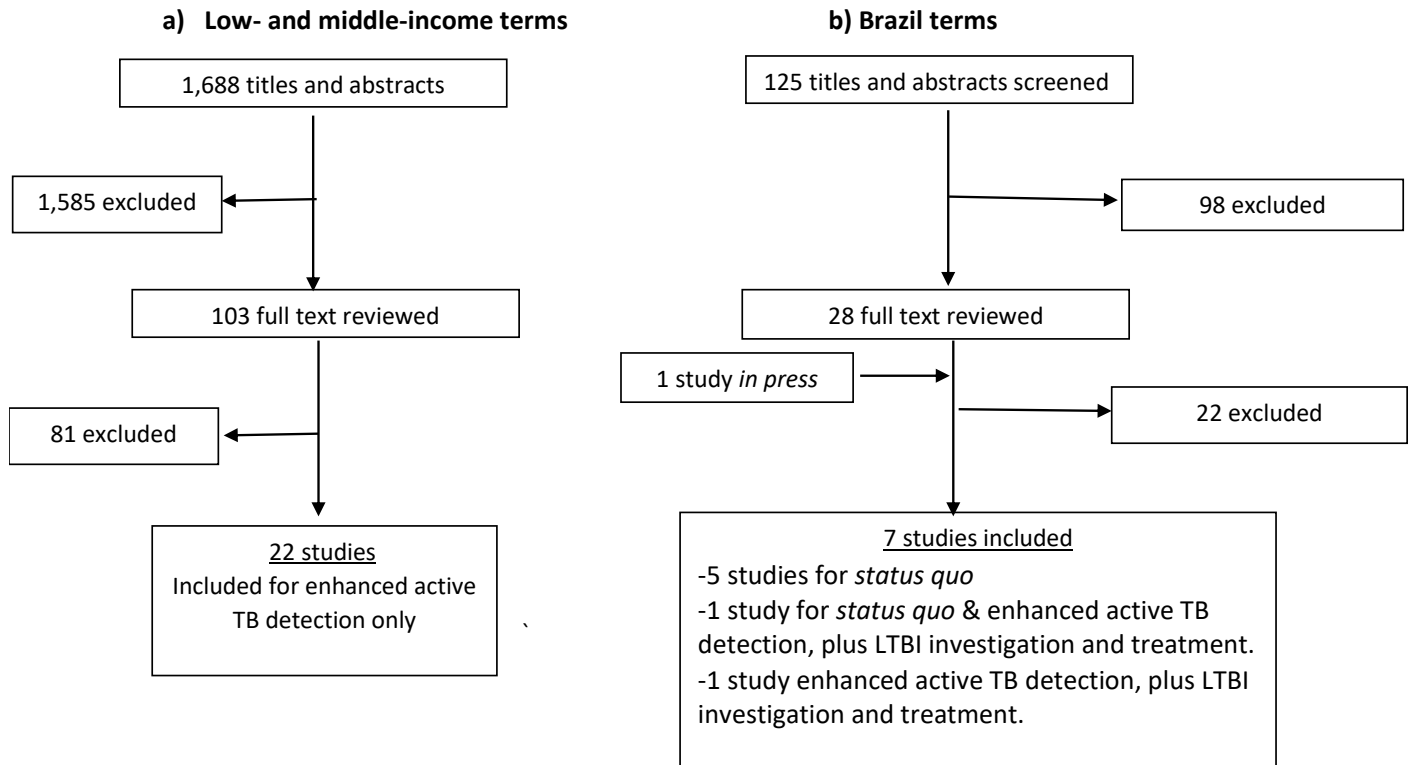


Table S2- Characteristics of the included studies (N=28 studies)

Status quo							
Study	Study design	Years	Cites (or country)	TB incidence rate (100,000)	Level of care	Setting	Index cases
Salame, Ferreira (1)	Cluster RCT	2014	Rio de Janeiro Recife, Manaus	66.8-98.3	Primary, Secondary and Hospital	Urban	Microbiologically confirmed
Bastos, Oxlade (2)	Cluster RCT	2018	Rio de Janeiro	93.,7	Primary, Secondary	Urban	Microbiologically confirmed
Araujo, Cruz (3)	Retrospective cohort	209-2014	Salvador	49.4	Primary	Urban	Microbiologically confirmed and clinically diagnosed TB
de Lima, Schwartz (4)	Retrospective cohort	2009	Pelotas	50.26	Primary, Secondary and Hospital	Urban	Microbiologically confirmed
Gazetta, Ruffino-Netto (5)	Retrospective cohort	2002	São José do Rio Preto	22.7	Primary, Secondary and Hospital	Urban	Microbiologically confirmed and clinically diagnosed TB
Wysocki, Villa (6)	Retrospective cohort	2016	São José do Rio Preto	48.4	Primary	Urban	Microbiologically confirmed
Enhanced active TB detection, plus LTBI investigation and treatment							
Bastos, Oxlade (2)	Cluster RCT	2018	Rio de Janeiro	93.7	Primary, Secondary	Urban	Microbiologically confirmed
Cavalcante, Durovni (7)	Cluster RCT	2000-2004	Rio de Janeiro	137.09	Primary, Secondary	Urban	Mainly microbiologically confirmed
Enhanced active TB detection only							
Becerra, Pachao-Torreblanca (8)	Prospective cohort (operational study)	1997-1998	Peru	398	Primary care	Urban	Microbiologically confirmed
Beyanga, Kidenya (9)	Prospective cohort (operational study)	2016	Tanzania	287	Unclear	Unclear	Microbiologically confirmed
Chatla, Jaju (10)	Prospective cohort	2013-2014	India	282-285	Unclear	Urban	Microbiologically confirmed (MDR TB patients)

	(operational study)						
Chheng, Nsereko (11)	Prospective cohort (operational study)	2002-2007	Uganda	172-164	TB research clinic	Urban	Microbiologically confirmed
Ekwueme, Omotowo (12)	Quasi-experimental	2012-2013	Nigeria	158	Hospital	Urban	Microbiologically confirmed
Fox, Nhung (13)	Cluster RCT	2010-2015	Vietnam	231-199	Primary care	Rural and Urban	Microbiologically confirmed
Htet, Liabsuetrakul (14)	Cross sectional (operational study)	2015-2016	Myanmar	372-391	Primary care	Urban	Microbiologically confirmed
Imsanguan, Bupachat (15)	Cross sectional (operational study)	2017-2018	Thailand	156-153	Hospital	Urban	Microbiologically confirmed and clinically diagnosed TB
Jaganath, Zalwango (16)	Prospective cohort	2002-2009	Uganda	256-213	Unclear	Unclear	Microbiologically confirmed and clinically diagnosed TB
Jerene, Melese (17)	Cross sectional (operational study)	2013-2014	Ethiopia	224-207	Primary, Secondary and Hospital	Unclear	Microbiologically confirmed
Kigozi, Heunis (18)	Prospective cohort (operational study)	2016	South Africa	618	Unclear	Unclear	Microbiologically confirmed and clinically diagnosed TB
Little, Msandiwa (19)	Cross sectional (operational study)	2013-2014	South Africa	849	Unclear	Rural and Urban	Microbiologically confirmed and clinically diagnosed TB
Malik, Amanullah (20)	Prospective cohort (operational study)	2018	Pakistan	265	Primary, Secondary and Hospital	Rural	Microbiologically confirmed and clinically diagnosed TB
Mandalakas, Ngo (21)	Cross sectional (operational study)	2013-2015	Swaziland	764-483	Primary, Secondary and Hospital	Rural and Urban	Microbiologically confirmed and clinically diagnosed TB

Martinez, Shen (22)	Prospective cohort (operational study)	1995-2008	Uganda	217	Unclear	Unclear	Microbiologically confirmed
Masur, Koenig (23)	Cross sectional (operational study)	2013	Haiti	206	Primary care	Urban	Microbiologically confirmed and clinically diagnosed TB
Saunders, Wingfield (24)	Prospective cohort (operational study)	2002-2006	Peru	146-143	Primary care	Urban	Microbiologically confirmed
Shah, Rojas (25)	Cross sectional (operational study)	2010-2011	Peru	134-133	Primary, Secondary and Hospital	Rural and Urban	Microbiologically confirmed
Yuen, Millones (26)	Cross sectional (operational study)	2014-2015	Peru	100	Primary care	Urban	Microbiologically confirmed and clinically diagnosed TB
Tefera, Barnabee (27)	Cross sectional (operational study)	2015	Ethiopia	192	Hospital	Mixed	Microbiologically confirmed and clinically diagnosed TB
Jackson-Sillah, Hill (28)	Prospective cohort (operational study)	2002-2004	Gambia	140	Primary care	Urban	Microbiologically confirmed
Ohene, Bonsu (29)	Prospective cohort (operational study)	2010-2014	Ghana	183-165	Unclear	Urban	Microbiologically confirmed and clinically diagnosed TB

Table S3- Type of interventions used to enhance LTBI cascade-of-care or to enhance active TB finding.

Enhanced active TB detection, plus LTBI investigation and treatment (N=2)								
Study	Home visits	Patient (either index or HHC) education	Health care education	Phone call reminders	Transport facilitators	Financial incentives	Food incentives	Other
Bastos, Oxlade (2)	No	Yes	Yes, including in service training	Yes	No	No	No	No
Cavalcante, Durovni (7)	Yes	No	No	No	No	No	No	No
Enhanced active TB detection only (N=24)								
Becerra, Pachao-Torreblanca (8)	Yes	No	No	No	No	No	No	No
Beyanga, Kidenya (9)	Yes	No	No	No	No	No	No	No
Chatla, Jaju (10)	Yes	No	No	No	No	No	No	No
Chheng, Nsereko (11)	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No
Ekwueme, Omotowo (12)	No	Yes	No	No	No	No	No	No
Fox, Nhung (13)	No	Yes	No	Yes	Yes, reimbursement for each visit	No	No	No
Htet, Liabsuetrakul (14)	No	No	No	No	Yes, transport for chest x-rays	No	No	All HHCs received CXR free of charge
Imsanguan, Bupachat (15)	No	No	No	No	Yes, reimbursement for each visit	No	No	Yes, index cases received six vouchers for HHCs to perform CXR
Jaganath, Zalwango (16)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Jerene, Melese (17)	No	Yes	No	No	No	No	No	No
Kigozi, Heunis (18)	Yes	No	No	Yes	No	No	No	No
Little, Msandiwa (19)	Yes	No	No	Yes	No	No	No	No

Malik, Amanullah (20)	No	No	No	No	Yes, reimbursement for each visit	No	No	No
Mandalakas, Ngo (21)	Yes	No	No	No	No	No	No	No
Martinez, Shen (22)	Yes	No	No	No	No	No	No	No
Masur, Koenig (23)	Yes	No	No	No	No	No	No	No
Saunders, Wingfield (24)	Yes	No	No	No	No	No	No	No
Shah, Rojas (25)	Yes	No	No	No	No	No	Yes	Additional 10 USD paid for the lay workers for each new TB treatment completed
Yuen, Millones (26)	Yes	No	No	No	Yes, reimbursement for each visit	No	No	No
Tefera, Barnabee (27)	Yes	No	No	No	No	No	No	No
Jackson-Sillah, Hill (28)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Ohene, Bonsu (29)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	NTP scaling up for HHC screening, did not inform specific interventions

Table S4- Cascade-of-care reported in the status quo (N=6)

Author name	N index cases	HHC expected	HHC identified	Initial LTBI testing	Completing LTBI testing	Need medical evaluation	Had medical evaluation	N of TB cases identified	Started LTBI treatment	Completed LTBI treatment
<i>Reported all nine steps of the cascade- of-care (all 7 proportions calculated)</i>										
Wysocki, Villa (6)	213	639	486		221	106	102	9	64	36
Araujo, Cruz (3)	1672	5016	1264	475	435	351	351	20	300	249
<i>Reported steps 1 to 8 of the cascade-of-care (proportions 1 to 6 calculated)</i>										
Bastos, Oxlade (2)	137	411	228	31	31	4	4	0	4	
<i>Reported steps 1 to 5, 7 and 8 of the cascade-of-care (proportions 1 to 4, 6 and 7 calculated)</i>										
Salame, Ferreira (1)	339	1017	814	73	61	27		1	27	17
<i>Reported steps 1 to 6, of the cascade-of-care (proportions 1 to 5 calculated)</i>										
Gazetta, Ruffino-Netto (5)	112	336	263	12	9	5	5	3		
<i>Reported steps 1 to 3, 6, 7 of the cascade-of-care (proportions 1, 2, 5 and 6 calculated)</i>										
de Lima, Schwartz (4)	68	204	163	0				3	0	

Table S5-Cascade-of-care steps reported in the 24 studies reporting enhanced LTBI and/or active case finding strategies

Author name	N index cases	HHC expected	HHC identified	Symptoms screened only	Initial LTBI testing and at the same time symptoms screen	Completing LTBI testing	Need medical evaluation	Had medical evaluation	No of TB patients identified	Started LTBI treatment	Completed LTBI treatment
Studies that reported an enhanced LTBI AND active TB detection (N=2)											
<i>Reported all steps related to active TB case finding and LTBI investigation and treatment (proportions 1 to 7 calculated)</i>											
Cavalcante, Durovni (7)	311	933	960	NR	632	583	429	336	26	258	178
<i>Reported mostly of steps LTBI investigation and treatment (proportions 1, 4, 5, 6, 7 calculated)</i>											
Bastos, Oxlade (2)	57	171	142			115	38	38	1	30	
Studies that reported an enhanced active TB detection only (N=22)											
<i>Reported all steps related to active TB case finding (proportions 1 to 5 calculated)</i>											
Kigozi, Heunis (18)	131	393	297	259			102	48	17		
Tefera, Barnabee (27)	363	1089	1528	1509			809	763	19		
Chatla, Jaju (10)	1602	4806	4858	4471			793	781	34		
Malik, Amanullah (20)	774	2322	6141	6141			2579	2168	419		
Ohene, Bonsu (29)	3267	9801	8519	8166			614	438	53		
Jerene, Melese (17)	6015	18045	16512	15227			949	949	389		
Mandalakas, Ngo (21)	3258	9774	12175	12175			4889	3849	196		
Fox, Nhung (13)	4894	14682	11245	10069			957	957	103		

Chheng, Nsereko (11)	31	93	141	125			41	41	13		
Htet, Liabsuetrakul (14)	40	120	174	174			88	88	24		
Saunders, Wingfield (24)	715	2145	2681	2666			643	643	51		
Little, Msandiwa (19)	130	390	282	282			122	122	14		
Reported steps 1, 2, 3, 5, 6 of the cascades- of- care and the end of the cascade (proportions 1,2,5 calculated)											
Imsanguan, Bupachat (15)	100	300	242	133				133	8		
Yuen, Millones (26)	109	327	361	314				283	4		
Jaganath, Zalwango (16)	351	1053	766	766				766	79		
Reported the steps 1, 2,3 and 6 of the cascade-of-care (proportions 1 and 2 calculated)											
Ekwueme, Omotowo (12)	190	570	138	138					19		
Reported the first step of the cascade-of-care and steps 3, 4,5,6 (proportions 3 and 4 calculated)											
Becerra, Pachao- Torreblanca (8)	208	624		1094			107	77	8		
Shah, Rojas (25)	3037	9111		19191			3478	2160	490		
Jackson- Sillah, Hill (28)	317	951		2381			907	830	33		
Jack Masur	100	300		317			196	196	44		

Reported the steps 1, 5 and 6 of the cascade-of-care and two latest steps (proportion 4 could be calculated)										
Beyanga, Kidenya (9)	93	279						456	29	
Martinez, Shen (22)	857	2571						1718	126	

Table S6- Status quo strategy. Detailed information of number of studies, n/N and the pooled estimates retained in each step of the cascade-of-care.

Cascades steps	N studies	n/N	Pooled estimates	Estimated N of HHCs retained in each step of the cascade from a hypothetical cohort of 100 index TB cases
Proportion 1: HHC identified/ HHC expected ¹	6	3218/7623	67.3% (95% CI: 49.7% to 81%)	202
Proportion 2: Initiated LTBI test/ HHC identified	5	591/2732	6.6% (95% CI: 1.4% to 25.7%)	13
Proportion 3: Initiated LTBI test/ Completed LTBI test	4	536/591	90% (95% CI: 81.7% to 94.7%)	12
<i>Need medical evaluation: prevalence of TST positive over completed</i>	5	491/757	44.4% (95% CI: 23% to 68.1%)	5
Proportion 4: Had medical evaluation/Need med evaluation	4	462/464	99.7% (95% CI: 79.4% to 100%)	5
Proportion 5: Active TB patients found/had medical evaluation	5	35/819	4.3% (95% CI: 2.3% to 8%)	0
Proportion 6: Start LTBI treatment/Had medical evaluation	3	368/457	78.9% (95% CI: 60.8% to 90%)	4
Proportion 7: Completed LTBI treatment/ started LTBI treatment	3	302/391	77.2% (95% CI: 72.8% to 81.1%)	3
Notes: ¹ HHCs expected: N index cases by times three.				

Table S7- Enhanced LTBI cascade-of-care. Detailed information of number of studies, n/N and the pooled estimates retained in each step of the cascade-of-care.

Cascades steps	N studies	n/N	Pooled estimates	Estimated N of HHCs retained in each step of the cascade from a hypothetical cohort of 100 index TB cases
Proportion 1: HHC identified/ HHC expected ²	18	67162/74424	99.9% (95% CI: 95.4% to 100%)	300
<i>Steps exclusively in the enhanced active case TB finding cascade</i>				
Proportion 2: Only symptoms screen / HHC identified	15	61849/65294	99.2% (95% CI: 94.3% to 99.9%)	297
<i>Steps exclusively only in LTBI enhanced cascade steps only</i>				
Proportion 2: Initiated LTBI test & symptoms screen / HHC identified	1	632/960	65.8% (95% CI: 62.8% to 68.8%)	197
Proportion 3: Completed LTBI testing /Initiated LTBI testing	1	583/632	92.2% (95% CI: 89.9% to 94.1%)	182
<i>Steps reported in both strategies (LTBI and active TB case finding)</i>				
Need medical evaluation: tst positive or symptoms positive or completed LTBI test or had symptoms screen	18	17741/84945	29.6% (95% CI: 20.6% to 40.4%)	142
Proportion 4: Had medical evaluation/ Need medical evaluation	18	14484/17741	98.9% (95% CI: 92.2% to 99.8%)	140
Proportion 5: Active TB patients found/had medical evaluation	23	2003/25668	10.1% (95% CI: 7% to 14.4%)	14
Proportion 6: Started LTBI treatment/ Had medical evaluation	2	288/374	77% (95% CI: 72.5% to 81%)	108
Proportion 7: Completed LTBI treatment/ started LTBI treatment	1	178/258	69% (95% CI: 63.1% to 74.3%)	71
Notes: ¹ HHCs expected: N index cases multiplied by three.				

Table S8- Estimated HHC completing LTBI treatment stratified by age and the expected N among those HHC that would develop active TB (calculations used for Table 4)

Age Group	% of Brazilian population distribution ¹	N of estimated HHC completed LTBI treatment ²		Cumulative 5-year TB incidence among HHC ³	Expected N of HHC that completed LTBI treatment and would develop active TB ⁴	
		Status quo	Enhanced cascade- of-care		Status quo	Enhanced cascade- of-care
Under 5 years	6.8%	96	2892	27.8%	27	801
5-14 years	13.9%	196	5912	13.4%	26	792
>14 years	79.3%	1117	33726	4.8%	53	1619
Total	-	1409	42530	-	106	3212

Abbreviations: HHC-Household contacts, LTBI-Latent tuberculosis infection, N- Number, TB-Tuberculosis

1- Reference (30)

2- We assumed that the % by age of HHC completing LTBI treatment is the same of the % of Brazilian population (30). The N in each group was estimated multiplying the % of the Brazilian population in each age group by the N of HHC completing LTBI treatment.

3- Reference (31)

4- We estimated the expected N of HHC completing LTBI TB that would develop active TB, multiplying the cumulative 5-year TB incidence, by the estimated HHC completing LTBI treatment

References supplementary material

1. 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* [Electronic Resource]. 2017;12(9):e0184061.
2. Bastos ML, Oxlade O, Benedetti A, Fregonese F, Valiquette C, Lira SCC, et al. A Public Health Approach to Increase Treatment of Latent Tuberculosis among Household Contacts in Three Brazilian Cities. In press. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease*. 2020.
3. 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. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;93:277-83.
4. de Lima LM, Schwartz E, Gonzales RI, Harter J, de Lima JF. [The tuberculosis control program in Pelotas/RS, Brazil: home contact investigations]. *Revista Gaucha de Enfermagem*. 2013;34(2):102-10.
5. Gazetta CE, Ruffino-Netto A, Pinto Neto JM, Santos Mde L, Cury MR, Vendramini SH, et al. Investigation of tuberculosis contacts in the tuberculosis control program of a medium-sized municipality in the southeast of Brazil in 2002. *Jornal Brasileiro De Pneumologia: Publicacao Oficial Da Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia*. 2006;32(6):559-65.
6. 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* [Electronic Resource]. 2016;11(6):e0155348.
7. Cavalcante SC, Durovni B, Barnes GL, Souza FB, Silva RF, Barroso PF, et al. Community-randomized trial of enhanced DOTS for tuberculosis control in Rio de Janeiro, Brazil. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease*. 2010;14(2):203-9.
8. Becerra MC, Pachao-Torreblanca IF, Bayona J, Celi R, Shin SS, Kim JY, et al. Expanding tuberculosis case detection by screening household contacts. *Public health reports (Washington, DC : 1974)*. 2005;120(3):271-7.
9. Beyanga M, Kidenya BR, Gerwing-Adima L, Ochodo E, Mshana SE, Kasang C. Investigation of household contacts of pulmonary tuberculosis patients increases case detection in Mwanza City, Tanzania. *BMC infectious diseases*. 2018;18(1):110.
10. Chatla C, Jaju J, Achanta S, Samyuktha R, Chakramahanti S, Purad C, et al. Active case finding of rifampicin sensitive and resistant TB among household contacts of drug resistant TB patients in Andhra Pradesh and Telangana states of India - A systematic screening intervention. *The Indian journal of tuberculosis*. 2018;65(3):218-24.
11. Chheng P, Nsereko M, Malone LL, Okware B, Zalwango S, Joloba M, et al. Tuberculosis case finding in first-degree relative contacts not living with index tuberculosis cases in Kampala, Uganda. *Clinical epidemiology*. 2015;7(101531700):411-9.
12. Ekwueme O-EC, Omotowo BI, Agwuna KK. Strengthening contact tracing capacity of pulmonary tuberculosis patients in Enugu, southeast Nigeria: a targeted and focused health education intervention study. *BMC public health*. 2014;14(100968562):1175.

13. Fox GJ, Nhung NV, Marks GB. Household-Contact Investigation for Detection of Tuberculosis in Vietnam. *The New England journal of medicine*. 2018;378(22):2141.
14. Htet KKK, Liabsuetrakul T, Thein S, McNeil EB, Chongsuvivatwong V. Improving detection of tuberculosis among household contacts of index tuberculosis patients by an integrated approach in Myanmar: a cross-sectional study. *BMC infectious diseases*. 2018;18(1):660.
15. Imsanguan W, Bupachat S, Wanchaithanawong V, Luangjina S, Thawtheong S, Nedsuwan S, et al. Contact tracing for tuberculosis, Thailand. *Bulletin of the World Health Organization*. 2020;98(3):212-8.
16. Jaganath D, Zalwango S, Okware B, Nsereko M, Kisingo H, Malone L, et al. Contact investigation for active tuberculosis among child contacts in Uganda. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(12):1685-92.
17. Jerene D, Melese M, Kassie Y, Alem G, Daba SH, Hiruye N, et al. The yield of a tuberculosis household contact investigation in two regions of Ethiopia. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(8):898-903.
18. Kigozi NG, Heunis JC, Engelbrecht MC. Yield of systematic household contact investigation for tuberculosis in a high-burden metropolitan district of South Africa. *BMC public health*. 2019;19(1):867.
19. Little KM, Msandiwa R, Martinson N, Golub J, Chaisson R, Dowdy D. Yield of household contact tracing for tuberculosis in rural South Africa. *BMC infectious diseases*. 2018;18(1):299.
20. Malik AA, Amanullah F, Codlin AJ, Siddiqui S, Jaswal M, Ahmed JF, et al. Improving childhood tuberculosis detection and treatment through facility-based screening in rural Pakistan. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2018;22(8):851-7.
21. Mandalakas AM, Ngo K, Alonso Ustero P, Golin R, Anabwani F, Mzileni B, et al. BUTIMBA: Intensifying the Hunt for Child TB in Swaziland through Household Contact Tracing. *PloS one*. 2017;12(1):e0169769.
22. Martinez L, Shen Y, Handel A, Chakraborty S, Stein CM, Malone LL, et al. Effectiveness of WHO's pragmatic screening algorithm for child contacts of tuberculosis cases in resource-constrained settings: a prospective cohort study in Uganda. *The Lancet Respiratory medicine*. 2018;6(4):276-86.
23. Masur J, Koenig SP, Julma P, Ocheretina O, Duran-Mendicuti MA, Fitzgerald DW, et al. Active Tuberculosis Case Finding in Haiti. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2017;97(2):433-5.
24. Saunders MJ, Wingfield T, Tovar MA, Baldwin MR, Datta S, Zevallos K, et al. A score to predict and stratify risk of tuberculosis in adult contacts of tuberculosis index cases: a prospective derivation and external validation cohort study. *The Lancet Infectious diseases*. 2017;17(11):1190-9.
25. Shah L, Rojas M, Mori O, Zamudio C, Kaufman JS, Otero L, et al. Implementation of a stepped-wedge cluster randomized design in routine public health practice: design and application for a tuberculosis (TB) household contact study in a high burden area of Lima, Peru. *BMC public health*. 2015;15(100968562):587.

26. Yuen CM, Millones AK, Contreras CC, Lecca L, Becerra MC, Keshavjee S. Tuberculosis household accompaniment to improve the contact management cascade: A prospective cohort study. *PloS one*. 2019;14(5):e0217104.
27. Tefera F, Barnabee G, Sharma A, Feleke B, Atnafu D, Haymanot N, et al. Evaluation of facility and community-based active household tuberculosis contact investigation in Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC health services research*. 2019;19(1):234.
28. Jackson-Sillah D, Hill PC, Fox A, Brookes RH, Donkor SA, Lugos MD, et al. Screening for tuberculosis among 2381 household contacts of sputum-smear-positive cases in The Gambia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;101(6):594-601.
29. Ohene S-A, Bonsu F, Hanson-Nortey NN, Sackey A, Danso S, Afutu F, et al. Yield of tuberculosis among household contacts of tuberculosis patients in Accra, Ghana. *Infectious diseases of poverty*. 2018;7(1):14.
30. United Nations. Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). *World Population Prospects 2019*, Online Edition. Rev. 1. Available on: <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/>.
31. Gupta RK, Calderwood CJ, Yavlinsky A, Krutikov M, Quartagno M, Aichelburg MC, et al. Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. *Nat Med*. 2020. Epub 2020/10/21.

4 DISCUSSÃO

Os dois artigos(183, 184) apresentados nesta tese avaliam diferentes aspectos para uma implementação de uma cascata fortalecida do cuidado do ILTB no Brasil. Avaliamos desde o cenário atual da cascata do cuidado, possíveis soluções para transpor barreiras encontradas, o impacto dessas soluções até o impacto econômico e epidemiológico nacional para expandir o cuidado da ILTB no Brasil. As limitações e qualidades inerentes a cada uma das análises acima citadas são apresentadas nas discussões dos dois artigos. Nesta presente discussão, nos propomos a debater implicações e desafios mais abrangentes em saúde pública para a implementação da cascata do cuidado da ILTB.

Desde 1978, na declaração de Alma Ata, a OMS afirma que a saúde é um direito fundamental, e que todos devem ter acesso à saúde, sendo a responsabilidade dos governos a saúde das suas populações.(185) Nos últimos 40 anos, o mundo tem enfrentado desafios para tornar essas metas realidade. Metade da população mundial (cerca de 3 bilhões de pessoas) não tem acesso a serviços essenciais de saúde, e 100 milhões encontram-se em situação de extrema pobreza devido a gastos catastróficos com serviços de saúde.(186) Essas desigualdades se fazem mais proeminentes em doenças que afetam desproporcionalmente populações socioeconomicamente desprivilegiadas, como a tuberculose.(187, 188) Assim, para enfrentar o lento progresso em implantar acesso universal à saúde, a ONU inseriu, entre os objetivos do desenvolvimento sustentável, a expansão da cobertura universal da saúde até 2030, incluindo acesso a serviços de saúde de qualidade.(64)

Cascatas do cuidado inserem-se nesse conceito de prover um cuidado universal contínuo e centrado no paciente. As etapas de uma determinada cascata do cuidado podem demonstrar falhas para inserir ou manter pacientes dentro dos sistemas de saúde. Podem ser úteis para planejar intervenções continuadas e servir como possíveis indicadores de um sistema de saúde eficaz.

No primeiro artigo dessa tese, ao analisarmos a situação inicial da cascata do cuidado das unidades de saúde, a principal perda aconteceu na primeira etapa da

cascata, a identificação dos contatos intradomiciliares, geralmente o primeiro contato com o sistema de saúde. Esses achados foram consistentes com a revisão sistemática sobre a cascata da ILTB,(13) em que 28% dos participantes foram perdidos na etapa de identificação. Nessa revisão, grande parte da população incluída nas análises foi de imigrantes e contatos intradomiciliares (assim como em nosso artigo), populações que não são geralmente *a priori* integradas ao sistema ou a um programa de saúde específico. Paradoxalmente, em uma outra revisão sistemática conduzida pelo nosso grupo de pesquisa em que avaliamos a cascata do cuidado da ILTB em pessoas vivendo com HIV/aids, as perdas na identificação foram substancialmente menores, 11%.(189) Uma das possíveis explicações é que pessoas vivendo com HIV/aids geralmente estão integradas a um programa de saúde com recomendações claras sobre o benefício do tratamento da ILTB, o que facilita não apenas só que esses pacientes iniciem a investigação da ILTB, mas permaneçam retidos nas etapas seguintes.

No contexto do SUS, a dificuldade de identificação e integração dos contatos intradomiciliares é factível de ser atingida, contamos com uma atenção básica com cerca de 70% de cobertura nacional e um programa de agentes comunitários.(190) Em nossos dois ensaios clínicos,(183) realizados em unidades básicas de saúde, não fizemos nenhuma ação específica para integrar o contato ao sistema de saúde, não fornecemos incentivos financeiros ao paciente índice para trazer seus contatos, nem aos profissionais de saúde. Apenas promovemos sessões educacionais com diferentes categorias de profissionais de saúde (agentes comunitários, enfermeiros e médicos) e reforçamos sobre a importância de os contatos serem identificados e investigados. Estas ações foram suficientes para aumentar a taxa de contatos identificados e que iniciaram tratamento.

Um outro ponto crítico e controverso sobre a cascata da ILTB é a necessidade de se testar para ILTB antes de recomendar o tratamento. Alega-se que a testagem, seja com IGRA ou PT, seria uma barreira intransponível para os PNCT em cenários com recursos limitados, e dificultariam a expansão tratamento da ILTB.(11) Como apresentado na revisão da literatura, a OMS já recomenda que o tratamento preventivo seja iniciado sem evidência de ILTB em pacientes vivendo com HIV/aids sem uso de terapia antirretroviral e em crianças menores de cinco anos (independentemente do

status do HIV). Contudo, não há na literatura evidências que indiquem que ao se eliminar uma etapa de uma cascata, as falhas dos sistemas de saúde seriam resolvidas. Ademais, na revisão sistemática da cascata da ILTB incluindo contatos e populações gerais, a menor perda foi na etapa de testagem(13). Em outra revisão, apenas em pacientes vivendo com HIV/aids, a porcentagem acumulada de pacientes iniciando o tratamento preventivo da TB foi o mesmo independentemente da testagem ou não para ILTB.(189) Contudo, há evidências robustas de que os indivíduos que mais se beneficiariam do tratamento da ILTB são aqueles com um teste positivo (IGRA ou PT)(9, 92, 191). E há evidências igualmente de que o tratamento da ILTB não é livre de riscos(192, 193) e deve ser portanto utilizado se houver evidências do benefício. Além do mais, os países de alta renda incluem em suas recomendações nacionais tratar apenas com evidência de ILTB,(194, 195) criando-se assim uma divergência de recomendações dependentes de cenários econômicos com reflexos significativos no melhor cuidado ao paciente.

Nos nossos dois ensaios clínicos,(183) fornecemos treinamentos para aplicação e leitura da PT, estes foram reforçados no segundo estudo, e fornecemos PPD para todas as clínicas. O treinamento foi em serviço, fácil de reproduzir e menos exigente do que o aplicado pelo Ministério da Saúde.(26) Estes fatores podem ter contribuído para poucas perdas na etapa de testagem após nossas intervenções. A falta de PPD, como o Brasil e o mundo têm enfrentado(106-109) nos últimos anos, pode ser de fato uma barreira para expandir o tratamento da ILTB. Contudo, novas empresas têm se interessado em produzir PPD, como a parceria entre os países do bloco BRICS (Brasil, Rússia, China, Índia e África do Sul), e seriam custo-efetivas em nosso cenário.(196) O Brasil ainda é totalmente dependente de um mercado externo para importar PPD, mesmo tendo infraestrutura nacional para produzi-lo. Cabe assim uma reflexão sobre o papel da comunidade científica brasileira e das agências de fomento no desenvolvimento científico, tecnológico e de inovação sobre as demandas internas do nosso país.

Tanto quanto a OMS, na *End-TB strategy* quanto a ONU na reunião de Alto Nível sobre TB, reafirmaram a importância da qualidade do cuidado centrada no paciente. Não basta apenas uma expansão da cobertura dos serviços, mas sim uma expansão efetiva do cuidado ao paciente.(12, 63) Avaliações contínuas e seriadas da cascata do cuidado

permitem acessar o desempenho dos serviços de saúde.(197) A OMS, nos seus mais recentes relatórios, informa qual a projeção de pacientes que deveriam receber o tratamento preventivo da TB entre os países de alta carga,(1) mas dados nacionais sobre a cascata do cuidado da ILTB são escassos.(1, 198). Até 2018, o PNCT brasileiro não solicitava aos programas municipais de TB que informasse o número de tratamentos da ILTB prescritos. Respondendo à nova demanda da OMS sobre o tratamento da ILTB, o Brasil, em 2018, iniciou um projeto piloto solicitando aos programas municipais que relatem, em um sistema eletrônico, informações sobre tratamentos prescritos da ILTB.(134) Contudo, esse sistema eletrônico capta apenas a informação da indicação do tratamento, o tratamento prescrito e o desfecho do tratamento, i.e., informa apenas as últimas etapas da cascata da ILTB. Sendo assim, esta é uma oportunidade perdida para uma avaliação contínua do cuidado ao paciente.

Em nossos estudos de intervenção,(183) implementamos livros de registros para capturar todas as etapas da cascata do cuidado. Isso permitiu avaliações seriadas ao longo das intervenções e conseguimos observar barreiras, antes ocultas, e adaptar intervenções para ultrapassá-las. No segundo ensaio, implementamos uma ferramenta eletrônica, usando planilhas de Excel, que era o espelho dos livros de registros, em que gerávamos gráficos automáticos e permitiam uma rápida visualização das barreiras. Essa ferramenta foi bem aceita pelos profissionais de saúde das unidades de saúde do nosso estudo, e permitiu ir revelando novas barreiras à medida que as das etapas anteriores eram superadas.(199)

Dentro do contexto nacional, com um país como o Brasil com 5.570 municípios, é irreal implementar planilhas individuais em cada unidade de saúde para coleta de dados da cascata do cuidado. Contudo, o Brasil conta com sistemas de informação e de vigilância bem estabelecidos,(200) como o DATA-SUS. Advogamos aqui uma ampliação do já existente sistema de ILTB para capturar as diferentes etapas da cascata e permitir assim uma análise compreensiva e possíveis intervenções programáticas efetivas para expansão do tratamento da ILTB no Brasil.

Um aspecto importante nos estudos de intervenção é a sustentabilidade das intervenções após o fim das pesquisas. Avaliamos a sustentabilidade em dois momentos do nosso estudo, durante o segundo estudo, avaliamos a sustentabilidade do primeiro

estudo(183) e cinco meses após o segundo estudo, avaliamos a sustentabilidade deste presente estudo (não é o objeto dessa tese).(199) Nas duas avaliações, observamos indicações de sustentabilidade: o número de contatos intradomiciliares iniciando o tratamento da ILTB continuou significativamente maior do que no período pré-intervenção. Esse efeito foi mais proeminente no segundo estudo em que a diferença entre o período de intervenção e de acompanhamento foi de menos 2 contatos intradomiciliares iniciando o tratamento (95% IC -8 e 5) para cada 100 pacientes índices. Possíveis explicações para a sustentabilidade encontrada foram as intervenções simplificadas implementadas. Tendo em mente as limitações orçamentárias brasileiras,(201) propomos em nossos estudos intervenções simples e possivelmente sustentáveis no SUS. Reforçamos o treinamento, e as recomendações. Quando, entrevistados, os profissionais de saúde informaram se sentir mais preparados para investigar e tratar ILTB.(199)

Contudo, em uma análise crítica dos nossos resultados, tanto no período de intervenção quanto nos momentos de acompanhamento pós-intervenção, pode-se enxergar o “*copo meio vazio*”. Apesar de observarmos um aumento significativo de contatos intradomiciliares iniciando o tratamento da ILTB, e uma melhora global da cascata do cuidado, principalmente no segundo estudo de intervenção, cerca de 20% de pacientes continuaram a serem perdidos em cada etapa da cascata. Similares achados foram encontrados no estudo internacional do ACT-4(202), incluindo as unidades de saúde de cenários de alta renda (Canadá). Assim, mesmo em países com sistemas de saúde mais robustos e mais bem financiados, análises e intervenções contínuas e adaptadas podem auxiliar a identificar e superar novas barreiras ainda não identificadas.

Apesar de mostramos nas nossas análises econômicas para a expansão e o fortalecimento da cascata do cuidado da ILTB no Brasil que os custos de ter um contato intradomiciliar completando o tratamento da ILTB seriam metade daqueles para encontrar um paciente com TB ativa (158,6 vs. 299,7 dólares americanos) com um importante impacto na endemia (cerca de 4.001 casos de TB seriam evitados anualmente), os custos anuais para essa expansão não são triviais, custariam 12% do orçamento anual do PNCT brasileiro. Em um momento de grave recessão econômica em que já há consequências na mortalidade geral(201), no contexto da epidemia de

COVID-19 que já ceifou a vida de 200 mil brasileiros, com mais de 7 milhões de casos relatados, pode-se questionar se é razoável discutir a expansão da cascata do cuidado da ILTB.

A nosso juízo, não é apenas razoável como ético. A combinação da endemia de TB e da epidemia de COVID-19 é desastrosa.(1, 203) As duas doenças atualmente são a principal causa de mortes por agentes infecciosos, ambas afetam o sistema respiratório com consequências crônicas a longo prazo, e ambas afetam desproporcionalmente populações mais pobres. Ignorar uma endemia como a TB que causa 1,4 milhões de mortes anualmente(1) não é ético. No entanto, no ano de 2020, distúrbios do sistema de saúde, desvios de profissionais de saúde, cooptação de recursos financeiros, de pesquisa e infraestrutura hospitalar para atender a demanda da epidemia de COVID-19 foram observados.(53, 54) Reconhecendo, a grave situação, a OMS e parceiros têm repetidamente afirmado que os governos nacionais façam esforços para garantir não apenas acessos a serviços de saúde para os pacientes com TB ativa, mas também para aqueles que precisam de tratamento preventivo da TB, como contatos intradomiciliares e pessoas vivendo com HIV/aids.(1)

Esta não será uma tarefa fácil. Contudo, os serviços de saúde nos últimos 12 meses inovaram ou expandiram novas ferramentas médicas, como telemedicina, aplicativos de celular para rastreamento dos contatos de pacientes índice com COVID-19, coordenação dos diversos níveis de atenção para combater a pandemia(204, 205). Ensaio clínico de vacinas, diagnóstico e tratamento foram conduzidos e forneceram evidências para mudanças de práticas clínicas em um curto período. Ademais, países mobilizaram bilhões de dólares para o enfrentamento da pandemia.(206) Todas essas lições aprendidas podem e devem ser implementadas no enfrentamento à TB. A Índia já programou uma integração do cuidado do paciente com COVID-19 e TB, todos os pacientes com TB serão rastreados para COVID-19, e vice-versa.(205)

Dessa forma, avaliações contínuas da cascata do cuidado dos pacientes com TB e seus contatos se tornam ainda mais relevantes. Nesse último ano, barreiras antes inexistentes ao sistema de saúde foram inseridas, assim novas soluções e intervenções precisam ser implementadas.

O mundo clama que enfrenta uma crise sanitária sem precedentes. Contudo, o mundo já enfrentava uma endemia negligenciada. Nos últimos 30 anos, quando a OMS declarou a TB como emergência em saúde pública, milhões de pessoas foram afetadas diretamente pela TB e outras milhões de vidas foram perdidas. Não é aceitável, após anos de *advocacy*, pesquisa, e esforços em saúde pública, retrocedermos em nenhum cuidado à saúde dos pacientes com TB e seus contatos intradomiciliares. Isto inclui a investigação e o tratamento da ILTB. Nesta tese, mostramos que um modelo de intervenção com avaliações seriadas da cascata do cuidado seguidas de intervenções simples foram efetivas, viáveis, sustentáveis e custo-efetivas para expandir o tratamento da ILTB nacionalmente.

CONCLUSÃO

Uma intervenção em saúde pública que consistiu em uma avaliação padronizada e seriada da cascata do cuidado da ILTB, seguida de intervenções direcionadas para fortalecer o cuidado da ILTB mostrou-se efetiva, sustentável e viável para aumentar o tratamento da ILTB entre contatos intradomiciliares de pacientes com TB ativa. A expansão nacional da cascata do cuidado da ILTB mostrou-se não apenas custo-efetiva como resultando em um substancial impacto epidemiológico, a prevenção de cerca de 2.900 casos anualmente.

REFERÊNCIAS

1. Global tuberculosis report 2020 Organização Mundial da Saúde. 2020. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
2. Dye C, Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Prospects for tuberculosis elimination. *Annual review of public health*. 2013;34:271-86.
3. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS medicine*. 2016;13(10):e1002152.
4. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2017;167(4):248-55.
5. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization
(c) World Health Organization 2018.; 2018.
6. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *The New England journal of medicine*. 2015;372(22):2127-35.
7. Rangaka MX, Cavalcante SC, Marais BJ, Thim S, Martinson NA, Swaminathan S, et al. Controlling the seedbeds of tuberculosis: diagnosis and treatment of tuberculosis infection. *Lancet (London, England)*. 2015;386(10010):2344-53.
8. Fox GJ, Dobler CC, Marais BJ, Denholm JT. Preventive therapy for latent tuberculosis infection-the promise and the challenges. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2017;56:68-76.
9. Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;368:m549.
10. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2013;41(1):140-56.
11. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment: Module 1: prevention. Geneva: World Health Organization© World Health Organization 2020.; 2020.

12. Organizações das Nações Unidas. Political declaration of the UN General Assembly High-level Meeting. Disponível em: <https://www.who.int/tb/unhlmonTBDeclaration.pdf>.
13. 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. *The Lancet Infectious diseases*. 2016;16(11):1269-78.
14. 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.
15. Baah J, Agyemang KK, Frimpong ED, Britwum-Nyarko A, Bonsu F, Fregonese F, et al. A case study in Ghana of the cascade of LTBI care. 48th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (The Union); Guadalajara Mexico 2017. p. S292.
16. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16076.
17. Barry CE, 3rd, Boshoff HI, Dartois V, Dick T, Ehrt S, Flynn J, et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nature reviews Microbiology*. 2009;7(12):845-55.
18. Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, Dheda K, Naidoo K, Schumacher SG, et al. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4).
19. Hasan T, Au E, Chen S, Tong A, Wong G. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ open*. 2018;8(9):e022445.
20. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczar D, Lozano L, Aznar E, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS (London, England)*. 1993;7(10):1345-9.
21. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA). *Jama*. 1995;274(2):143-8.
22. Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2008;8(6):359-68.

23. 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. American journal of epidemiology. 2017;185(12):1327-39.
24. Menzies D. The tuberculin skin test. In: Reichman L, Hershfield E, eds. Tuberculosis, a comprehensive international approach. New York: Dekker M; 2000.
25. Huebner RE, Schein MF, Bass JB, Jr. The tuberculin skin test. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1993;17(6):968-75.
26. Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível: http://bvsmms.saude.gov.br/bvspublicacaoestecnicas_aplicacao_leitura_prova_tuberculinea.pdf.
27. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2018. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Disponível em: <http://portalquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/30/MANUAL-DE-RECOMENDACOES-PARA-O-CONTROLE-DA-TUBERCULOSE-NO-BRASIL.pdf>.
28. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Annals of internal medicine. 2008;149(3):177-84.
29. Abubakar I, Jackson C, Rangaka MX. C-Tb: a latent tuberculosis skin test for the 21st century? Lancet Respir Med. 2017;5(4):236-7.
30. Ruhwald M, Aggerbeck H, Gallardo RV, Hoff ST, Villate JI, Borregaard B, et al. Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection, compared with an interferon γ release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Respir Med. 2017;5(4):259-68.
31. QIAGEN. QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT®-Plus) Package Insert. Disponível em <https://www.quantiferon.com/us/wp-content/uploads/sites/13/2019/07/L1095849-R05-QFT-Plus-ELISA-IFU-USCA.pdf>.
32. Oh CE, Ortiz-Brizuela E, Bastos ML, Menzies D. Comparing the Diagnostic Performance of QFT-Plus to Other Tests of Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020.
33. Steffen RE, Caetano R, Pinto M, Chaves D, Ferrari R, Bastos M, et al. Cost-effectiveness of Quantiferon(R)-TB Gold-in-Tube versus tuberculin skin testing for

contact screening and treatment of latent tuberculosis infection in Brazil. *PloS one*. 2013;8(4):e59546.

34. Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence. *Pulmonary medicine*. 2013;2013:601737.

35. Bastos ML, Menzies D, Belo MT, Teixeira EG, de Abreu ST, Antas PR, et al. Changes in QuantiFERON(R)-TB Gold In-Tube results during treatment for tuberculous infection. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2013;17(7):909-16.

36. Zhang H, Xin H, Wang D, Pan S, Liu Z, Cao X, et al. Serial testing of Mycobacterium tuberculosis infection in Chinese village doctors by QuantiFERON-TB Gold Plus, QuantiFERON-TB Gold in-Tube and T-SPOT.TB. *J Infect*. 2019;78(4):305-10.

37. Xin H, Cao X, Zhang H, Liu J, Pan S, Li X, et al. Dynamic changes of interferon gamma release assay results with latent tuberculosis infection treatment. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2020;26(11):1555.e1-.e7.

38. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest*. 2012;142(1):63-75.

39. Organização Mundial da Saúde Consensus Meeting Report: Development of a Target Product Profile (TPP) and a Framework for Evaluation for a Test for Predicting Progression from Tuberculosis Infection to Active Disease. Geneva, World Health Organization, 2017. Disponível em : www.who.int/tb/publications/2017/tpp_infection_disease/en/Google

40. Mulenga H, Zauchenberger CZ, Bunyasi EW, Mbandi SK, Mendelsohn SC, Kagina B, et al. Performance of diagnostic and predictive host blood transcriptomic signatures for Tuberculosis disease: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2020;15(8):e0237574.

41. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *Jama*. 1994;271(9):698-702.

42. 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. *The New England journal of medicine*. 2018;379(5):440-53.

43. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdali H, et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent

tuberculosis infection: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2008;149(10):689-97.

44. 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. *The New England journal of medicine*. 2018;379(5):454-63.
45. Bastos ML, Campbell JR, Oxlade O, Adjobimey M, Trajman A, Ruslami R, et al. Health System Costs of Treating Latent Tuberculosis Infection With Four Months of Rifampin Versus Nine Months of Isoniazid in Different Settings. *Annals of internal medicine*. 2020.
46. Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *The Lancet Infectious diseases*. 2006;6(9):570-81.
47. Durovni B, Saraceni V, van den Hof S, Trajman A, Cordeiro-Santos M, Cavalcante S, et al. Impact of replacing smear microscopy with Xpert MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in Brazil: a stepped-wedge cluster-randomized trial. *PLoS medicine*. 2014;11(12):e1001766.
48. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *The New England journal of medicine*. 2010;363(11):1005-15.
49. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(1):Cd009593.
50. Horne DJ, Kohli M, Zifodya JS, Schiller I, Dendukuri N, Tollefson D, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;6(6):Cd009593.
51. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of internal medicine*. 2003;163(9):1009-21.
52. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Boletim Epidemiológico de Tuberculose 2020. 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-2020>.
53. Zumla A, Marais BJ, McHugh TD, Maeurer M, Zumla A, Kapata N, et al. COVID-19 and tuberculosis-threats and opportunities. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2020;24(8):757-60.

54. McQuaid CF, McCreesh N, Read JM, Sumner T, Houben R, White RG, et al. The potential impact of COVID-19-related disruption on tuberculosis burden. *The European respiratory journal*. 2020;56(2).
55. Hogan AB, Jewell BL, Sherrard-Smith E, Vesga JF, Watson OJ, Whittaker C, et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *The Lancet Global health*. 2020;8(9):e1132-e41.
56. Cilloni L, Fu H, Vesga JF, Dowdy D, Pretorius C, Ahmedov S, et al. The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic a modelling analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;28:100603.
57. Secretária de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratórias de Condições Crônicas. Ministério da Saúde do Brasil. Situação da tuberculose no Brasil em tempos de COVID-19. Apresentação em Novembro de 2020.
58. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bulletin of the World Health Organization*. 1994;72(2):213-20.
59. *Stop TB Partnership*. 4 million treatment in 4 years. WHO. 2005. Disponível em: http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/publications/achieve_eval/GDF4X4-final.pdf.
60. Stop TB Partnership. Global Program Review. WHO. 2009. Disponível em: http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/publications/achieve_eval/stop_tb.pdf.
61. United Nations. Taking Stock of the Global Partnership for Development. 2015. Disponível em: http://www.un.org/millenniumgoals/pdf/MDG_Gap_2015_E_web.pdf.
62. Raviglione M, Sulis G. Tuberculosis 2015: Burden, Challenges and Strategy for Control and Elimination. *Infectious disease reports*. 2016;8(2):6570.
63. World Health Assembly. Post-2015 Global TB Strategy and Targets (A67/62). Geneva: World Health Assembly, 2014.
64. Organização das Nações Unidas. Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS). Disponível em: <https://unric.org/pt/objetivos-de-desenvolvimento-sustentavel/>.
65. Houben R, Menzies NA, Sumner T, Huynh GH, Arinaminpathy N, Goldhaber-Fiebert JD, et al. Feasibility of achieving the 2025 WHO global tuberculosis targets in South Africa, China, and India: a combined analysis of 11 mathematical models. *The Lancet Global health*. 2016;4(11):e806-e15.
66. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new end TB strategy. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9979):1799-801.

67. Menzies NA, Gomez GB, Bozzani F, Chatterjee S, Foster N, Baena IG, et al. Cost-effectiveness and resource implications of aggressive action on tuberculosis in China, India, and South Africa: a combined analysis of nine models. *The Lancet Global health*. 2016;4(11):e816-e26.
68. Oxlade O, Menzies D. Putting numbers on the End TB Strategy-an impossible dream? *The Lancet Global health*. 2016;4(11):e764-e5.
69. Verguet S, Riumallo-Herl C, Gomez GB, Menzies NA, Houben R, Sumner T, et al. Catastrophic costs potentially averted by tuberculosis control in India and South Africa: a modelling study. *The Lancet Global health*. 2017;5(11):e1123-e32.
70. Sahu S, Ditiu L, Zumla A. After the UNGA High-Level Meeting on Tuberculosis-what next and how? *The Lancet Global health*. 2019;7(5):e558-e60.
71. Durovni B, Saraceni V, Puppim MS, Tassinari W, Cruz OG, Cavalcante S, et al. The impact of the Brazilian Family Health Strategy and the conditional cash transfer on tuberculosis treatment outcomes in Rio de Janeiro: an individual-level analysis of secondary data. *Journal of public health (Oxford, England)*. 2018;40(3):e359-e66.
72. Trajman A, Saraceni V, Durovni B. Sustainable Development Goals and tuberculosis in Brazil: challenges and potentialities. *Cadernos de saude publica*. 2018;34(6):e00030318.
73. Torrens AW, Rasella D, Boccia D, Maciel EL, Nery JS, Olson ZD, et al. Effectiveness of a conditional cash transfer programme on TB cure rate: a retrospective cohort study in Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2016;110(3):199-206.
74. Nery JS, Rodrigues LC, Rasella D, Aquino R, Barreira D, Torrens AW, et al. Effect of Brazil's conditional cash transfer programme on tuberculosis incidence. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2017;21(7):790-6.
75. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *The New England journal of medicine*. 2011;365(23):2155-66.
76. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *The New England journal of medicine*. 2014;371(17):1577-87.
77. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *The New England journal of medicine*. 2014;371(8):723-32.
78. Kritski A, Barreira D, Junqueira-Kipnis AP, Moraes MO, Campos MM, Degraive WM, et al. Brazilian Response to Global End TB Strategy : *The National Tuberculosis*

Research Agenda. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2016;49(1):135-45.

79. Orme IM. A new unifying theory of the pathogenesis of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*. 2014;94(1):8-14.

80. Winthrop KL, Baxter R, Liu L, Varley CD, Curtis JR, Baddley JW, et al. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(1):37-42.

81. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, Dilektasli AG, Aguado JM. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;20 Suppl 7:89-101.

82. Akan H, Arslan O, Akan OA. Tuberculosis in stem cell transplant patients. *The Journal of hospital infection*. 2006;62(4):421-6.

83. Dobler CC, McDonald SP, Marks GB. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a nationwide cohort study. *PloS one*. 2011;6(12):e29563.

84. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10228):973-84.

85. Comstock GW, Baum C, Snider DE, Jr. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel Isoniazid Studies. *The American Review of Respiratory Disease*. 1979;119(5):827-30.

86. Kaplan GJ, Fraser RI, Comstock GW. Tuberculosis in Alaska, 1970. The continued decline of the tuberculosis epidemic. *The American Review of Respiratory Disease*. 1972;105(6):920-6.

87. Comstock GW. Isoniazid prophylaxis in an undeveloped area. *The American Review of Respiratory Disease*. 1962;86:810-22.

88. Horwitz O, Payne PG, Wilbek E. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 4. The Isoniazid trial in Greenland. *Bulletin of the World Health Organization*. 1966;35(4):509-26.

89. Cavalcante SC, Durovni B, Barnes GL, Souza FB, Silva RF, Barroso PF, et al. Community-randomized trial of enhanced DOTS for tuberculosis control in Rio de Janeiro, Brazil. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2010;14(2):203-9.

90. Dehghani K, Lan Z, Li P, Michelsen SW, Waites S, Benedetti A, et al. Determinants of tuberculosis trends in six Indigenous populations of the USA, Canada,

and Greenland from 1960 to 2014: a population-based study. *The Lancet Public health*. 2018;3(3):e133-e42.

91. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(1):Cd000171.

92. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(1):Cd000171.

93. Wilkinson D. Preventing TB in HIV infected persons. Available in *The Cochrane Library* [database on disk and CDROM]. In: Garner P, Gelband H, McIntosh H, Olliaro P, Salinas R, Volmink J, Wilkinson D editor(s). *Infectious Diseases Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1*. Oxford: Update Software, 1998.

94. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guehi C, Kabran M, Ntakpe JB, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *The Lancet Global health*. 2017;5(11):e1080-e9.

95. Durovni B, Saraceni V, Moulton LH, Pacheco AG, Cavalcante SC, King BS, et al. Effect of improved tuberculosis screening and isoniazid preventive therapy on incidence of tuberculosis and death in patients with HIV in clinics in Rio de Janeiro, Brazil: a stepped wedge, cluster-randomised trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2013;13(10):852-8.

96. Golub JE, Cohn S, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, et al. Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: the TB/HIV in Rio (THRio) study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(4):639-45.

97. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):Cd001363.

98. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibliotheca tuberculosea*. 1970;26:28-106.

99. Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *The American review of respiratory disease*. 1962;85:490-510.

100. Dodd PJ, Yuen CM, Becerra MC, Revill P, Jenkins HE, Seddon JA. Potential effect of household contact management on childhood tuberculosis: a mathematical modelling study. *The Lancet Global health*. 2018;6(12):e1329-e38.

101. RUFFINO-NETTO ANTONIO. Controle da tuberculose no Brasil: dificuldades na implantação do programa. J. Pneumologia [Internet]. 2000 Ago [citado 2018 Nov 17] ; 26(4): 159-162. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862000000400001&lng=pt.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862000000400001>.
102. Kilmarx PH, Mutasa-Apollo T. Patching a leaky pipe: the cascade of HIV care. Current opinion in HIV and AIDS. 2013;8(1):59-64.
103. Ali MK, Bullard KM, Gregg EW, Del Rio C. A cascade of care for diabetes in the United States: visualizing the gaps. Annals of internal medicine. 2014;161(10):681-9.
104. Subbaraman R, Nathavitharana RR, Satyanarayana S, Pai M, Thomas BE, Chadha VK, et al. The Tuberculosis Cascade of Care in India's Public Sector: A Systematic Review and Meta-analysis. PLoS medicine. 2016;13(10):e1002149.
105. Yehia BR, Schranz AJ, Umscheid CA, Lo Re V, 3rd. The treatment cascade for chronic hepatitis C virus infection in the United States: a systematic review and meta-analysis. PloS one. 2014;9(7):e101554.
106. National shortage of purified-protein derivative tuberculin products. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2013;62(16):312.
107. Extent and effects of recurrent shortages of purified-protein derivative tuberculin skin test antigen solutions - United States, 2013. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2013;62(49):1014-5.
108. Tebruegge M, Bogyi M, Soriano-Arandes A, Kampmann B. Shortage of purified protein derivative for tuberculosis testing. Lancet (London, England). 2014;384(9959):2026.
109. Tebruegge M, Buonsenso D, Brinkmann F, Noguera-Julian A, Pavic I, Arbore AS, et al. European shortage of purified protein derivative and its impact on tuberculosis screening practices. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2016;20(10):1293-9.
110. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Nota Técnica N° 04 /2014/CGPNCT/DEVIT/SVS/MS. Disponível em: <https://site.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/sites/30/2016/03/Tuberculose-PPD-Nota-T%C3%A9cnica-2014.pdf>.
111. Ministério da Saúde Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose - Nota Informativa N° 15/2018-Cgpnct/Devit/Svs/Ms. Disponível em: http://www.saude.pi.gov.br/ckeditor_assets/attachments/1252/Nota_15_2018PPD.pdf.
112. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Curso de adiestramiento en

aplicación y lectura del Test Tuberculínico (Técnica de Mantoux). Santa Cruz, Bolivia, 2003.

113. Oxlade O, Pinto M, Trajman A, Menzies D. How methodologic differences affect results of economic analyses: a systematic review of interferon gamma release assays for the diagnosis of LTBI. *PloS one*. 2013;8(3):e56044.

114. Doberne D, Gaur RL, Banaei N. Preanalytical delay reduces sensitivity of QuantiFERON-TB gold in-tube assay for detection of latent tuberculosis infection. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(8):3061-4.

115. Whitworth WC, Hamilton LR, Goodwin DJ, Barrera C, West KB, Racster L, et al. Within-subject interlaboratory variability of QuantiFERON-TB gold in-tube tests. *PloS one*. 2012;7(9):e43790.

116. Pande T, Pai M, Khan FA, Denkinger CM. Use of chest radiography in the 22 highest tuberculosis burden countries. *The European respiratory journal*. 2015;46(6):1816-9.

117. Pedrazzoli D, Lalli M, Boccia D, Houben R, Kranzer K. Can tuberculosis patients in resource-constrained settings afford chest radiography? *The European respiratory journal*. 2017;49(3).

118. Dheda K. Getting bang for buck in the latent tuberculosis care cascade. *The Lancet Infectious diseases*. 2016;16(11):1209-10.

119. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2008;12(11):1235-54.

120. Sandgren A, Vonk Noordegraaf-Schouten M, van Kessel F, Stuurman A, Oordt-Speets A, van der Werf MJ. Initiation and completion rates for latent tuberculosis infection treatment: a systematic review. *BMC infectious diseases*. 2016;16:204.

121. Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Cayla JA, Martinson NA, et al. Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine*. 2017;167(10):689-97.

122. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA pediatrics*. 2015;169(3):247-55.

123. 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. *The New England journal of medicine*. 2019;380(11):1001-11.

124. Campbell JR, Trajman A, Cook VJ, Johnston JC, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Adverse events in adults with latent tuberculosis infection receiving daily rifampicin or isoniazid: post-hoc safety analysis of two randomised controlled trials. *The Lancet Infectious diseases*. 2020;20(3):318-29.
125. Campbell JR, Al-Jahdali H, Bah B, Belo M, Cook VJ, Long R, et al. Safety and Efficacy of Rifampin or Isoniazid Among People with Mycobacterium tuberculosis Infection and Living with HIV or Other Health Conditions: Post-Hoc Analysis of Two Randomized Trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
126. Doan TN, Fox GJ, Meehan MT, Scott N, Ragonnet R, Viney K, et al. Cost-effectiveness of 3 months of weekly rifapentine and isoniazid compared with other standard treatment regimens for latent tuberculosis infection: a decision analysis study. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(1):218-27.
127. Stuurman AL, Vonk Noordegraaf-Schouten M, van Kessel F, Oordt-Speets AM, Sandgren A, van der Werf MJ. Interventions for improving adherence to treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review. *BMC infectious diseases*. 2016;16:257.
128. Borisov AS, Bamrah Morris S, Njie GJ, Winston CA, Burton D, Goldberg S, et al. Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2018;67(25):723-6.
129. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Rifapentina + isoniazida para o tratamento da Infecção Latente pelo Mycobacterium Tuberculosis (ILTB). Março 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_Rifapentina_Isoniazid_a_ILTB_CP_14_2020.pdf.
130. Nsengiyumva NP, Mappin-Kasirer B, Oxlade O, Bastos M, Trajman A, Falzon D, et al. Evaluating the potential costs and impact of digital health technologies for tuberculosis treatment support. *The European respiratory journal*. 2018.
131. Ethics guidance for the implementation of the End TB strategy. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível: <http://www.who.int/tb/publications/2017/ethics-guidance/en/>.
132. Lei Nº 8.080, de 19 de Setembro de 1990. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Disponível: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8080.htm.
133. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2011. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Disponível em:

<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/30/MANUAL-DE-RECOMENDACOES-PARA-O-CONTROLE-DA-TUBERCULOSE-NO-BRASIL.pdf>.

134. Ministério da Saúde. Sistema de Informação para notificação das pessoas em tratamento de ILTB (IL-TB SITE TB). Disponível em:

<http://sitetb.saude.gov.br/iltb/login.seam?cid=3424>.

135. 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.

136. 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.

137. Eldridge SM, Chan CL, Campbell MJ, Bond CM, Hopewell S, Thabane L, et al. CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;355:i5239.

138. Avery KNL, Williamson PR, Gamble C, O'Connell Francischetto E, Metcalfe C, Davidson P, et al. Informing efficient randomised controlled trials: exploration of challenges in developing progression criteria for internal pilot studies. *BMJ open*. 2017;7(2):e013537.

139. Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters. *Jama*. 2008;299(2):211-3.

140. Glasgow RE, Vinson C, Chambers D, Khoury MJ, Kaplan RM, Hunter C. National Institutes of Health approaches to dissemination and implementation science: current and future directions. *American journal of public health*. 2012;102(7):1274-81.

141. Green LW. Making research relevant: if it is an evidence-based practice, where's the practice-based evidence? *Family practice*. 2008;25 Suppl 1:i20-4.

142. Haines A, Kuruvilla S, Borchert M. Bridging the implementation gap between knowledge and action for health. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004;82(10):724-31; discussion 32.

143. Ogilvie D, Craig P, Griffin S, Macintyre S, Wareham NJ. A translational framework for public health research. *BMC public health*. 2009;9:116.

144. Brown CH, Curran G, Palinkas LA, Aarons GA, Wells KB, Jones L, et al. An Overview of Research and Evaluation Designs for Dissemination and Implementation. *Annual review of public health*. 2017;38:1-22.

145. Gonzales R, Handley MA, Ackerman S, O'Sullivan PS. Increasing the Translation of Evidence Into Practice, Policy, and Public Health Improvements: A Framework for Training Health Professionals in Implementation and Dissemination Science. *Academic Medicine*. 2012;87(3):271-8.
146. Kessler R, Glasgow RE. A proposal to speed translation of healthcare research into practice: dramatic change is needed. *American journal of preventive medicine*. 2011;40(6):637-44.
147. World Health Organization. Implementation Research in Health: A Practical Guide. 2013. Disponível em <http://www.who.int/alliance-hpsr/resources/implementationresearchguide/en/>.
148. Cable G. Enhancing causal interpretations of quality improvement interventions. *Quality in Health Care : QHC*. 2001;10(3):179-86.
149. Eccles M, Grimshaw J, Campbell M, Ramsay C. Research designs for studies evaluating the effectiveness of change and improvement strategies. *Quality & safety in health care*. 2003;12(1):47-52.
150. Harris AD, McGregor JC, Perencevich EN, Furuno JP, Zhu J, Peterson DE, et al. The Use and Interpretation of Quasi-Experimental Studies in Medical Informatics. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*. 2006;13(1):16-23.
151. Schweizer ML, Braun BI, Milstone AM. Research Methods in Healthcare Epidemiology and Antimicrobial Stewardship-Quasi-Experimental Designs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(10):1135-40.
152. Hemming K, Eldridge S, Forbes G, Weijer C, Taljaard M. How to design efficient cluster randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;358:j3064.
153. Puffer S, Torgerson D, Watson J. Evidence for risk of bias in cluster randomised trials: review of recent trials published in three general medical journals. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;327(7418):785-9.
154. Senn S. *Cross-over Trials in Clinical Research* (2nd edition). Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2002.
155. Hemming K, Haines TP, Chilton PJ, Girling AJ, Lilford RJ. The stepped wedge cluster randomised trial: rationale, design, analysis, and reporting. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;350:h391.
156. Curran GM, Bauer M, Mittman B, Pyne JM, Stetler C. Effectiveness-implementation hybrid designs: combining elements of clinical effectiveness and implementation research to enhance public health impact. *Medical care*. 2012;50(3):217-26.

157. Shelton RC, Cooper BR, Stirman SW. The Sustainability of Evidence-Based Interventions and Practices in Public Health and Health Care. *Annual review of public health*. 2018;39:55-76.
158. Chambers DA, Glasgow RE, Stange KC. The dynamic sustainability framework: addressing the paradox of sustainment amid ongoing change. *Implementation science : IS*. 2013;8:117.
159. Iwelunmor J, Blackstone S, Veira D, Nwaozuru U, Airhihenbuwa C, Munodawafa D, et al. Toward the sustainability of health interventions implemented in sub-Saharan Africa: a systematic review and conceptual framework. *Implementation science : IS*. 2016;11:43.
160. Palinkas LA, Chavarin CV, Rafful CM, Um MY, Mendoza DV, Staines H, et al. Sustainability of Evidence-Based Practices for HIV Prevention among Female Sex Workers in Mexico. *PloS one*. 2015;10(10):e0141508.
161. Chambers DA, Norton WE. The Adaptome: Advancing the Science of Intervention Adaptation. *American journal of preventive medicine*. 2016;51(4 Suppl 2):S124-31.
162. Anderson GF, Poullier JP. Health spending, access, and outcomes: trends in industrialized countries. *Health affairs (Project Hope)*. 1999;18(3):178-92.
163. Goodacre S, McCabe C. An introduction to economic evaluation. *Emergency Medicine Journal*. 2002;19(3):198-201.
164. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal 2013 [Internet]. Nice Process(PMG9). London (UK). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/into-practice>.
165. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada [Internet]. 3rd ed. Ottawa (ON): Disponível em: https://www.cadth.ca/media/pdf/186_EconomicGuidelines_e.pdf.
166. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 152/GM, de 19 de janeiro de 2006. Institui o fluxo para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde. *Diário Oficial da União*. 20 jan 2005; Seção 1:52-3. 2006.
167. Drummond M. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 4th ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2015.
168. Torgerson D, Raftery J. Economics notes: measuring outcomes in economic evaluations. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999;318(7195):1413.
169. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

170. Cohen DJ, Reynolds MR. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2119-26.
171. Rautenberg T, Hulme C, Edlin R. Methods to construct a step-by-step beginner's guide to decision analytic cost-effectiveness modeling. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR.* 2016;8:573-81.
172. Wolowacz SE, Briggs A, Belozeroff V, Clarke P, Doward L, Goeree R, et al. Estimating Health-State Utility for Economic Models in Clinical Studies: An ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.* 2016;19(6):704-19.
173. Murray CJ, Acharya AK. Understanding DALYs (disability-adjusted life years). *Journal of health economics.* 1997;16(6):703-30.
174. Murray CJ, Lopez AD, Jamison DT. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bulletin of the World Health Organization.* 1994;72(3):495-509.
175. Silva ENd, Silva MT, Pereira MG. Identificação, mensuração e valoração de custos em saúde. *Epidemiol Serv Saúde.* 2016;25(2):437-9.
176. Halliday RG, Darba J. Cost data assessment in multinational economic evaluations: some theory and review of published studies. *Applied health economics and health policy.* 2003;2(3):149-55.
177. Jacobs P, Fassbender K. The measurement of indirect costs in the health economics evaluation literature. A review. *International journal of technology assessment in health care.* 1998;14(4):799-808.
178. Johannesson M, Jonsson B, Karlsson G. Outcome measurement in economic evaluation. *Health economics.* 1996;5(4):279-96.
179. Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? *J bras econ saúde (Impr).* 2016.
180. Soares PCD, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cadernos de saude publica.* 2017;33.
181. CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE). World Health Organization. Available on: <https://www.who.int/choice/toolkit/en/>.
182. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cadernos de saude publica.* 2012;28:1223-38.

183. Bastos ML, Oxlade O, Benedetti A, Fregonese F, Valiquette C, Lira SCC, et al. A public health approach to increase treatment of latent TB among household contacts in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(10):1000-8.
184. Bastos LM, Oxlade O, Faerstein E, Menzies D, Trajman A. Scaling up investigation and treatment of household contacts of tuberculosis patients in Brazil: a cost-effectiveness and budget impact analysis 2020.
185. Declaração de Alma-Ata. Conferência Internacional de Atenção Primária à Saúde. Alma-Ata, União Soviética, 6-12 . Setembro 1978. Disponível em: http://www.who.int/publications/almaata_declaration_en.pdf.
186. Organização Mundial da Saúde. Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259817/9789241513555-eng.pdf;jsessionid=C17A99C11B643733337B080D998075AE?sequence=1>.
187. Barter DM, Agboola SO, Murray MB, Bärnighausen T. Tuberculosis and poverty: the contribution of patient costs in sub-Saharan Africa--a systematic review. *BMC public health*. 2012;12:980.
188. Dye C, Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Raviglione M. Trends in tuberculosis incidence and their determinants in 134 countries. *Bulletin of the World Health Organization*. 2009;87(9):683-91.
189. Bastos ML, Melnychuk L., Campbell JR, Oxlade O, Menzies D. The Latent Tuberculosis Cascade-of-Care Among People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. Artigo submetido. .
190. Cobertura Estratégia Saúde da Família. Brasil. Outubro 2020. Disponível em: <https://egestorab.saude.gov.br/paginas/acesoPublico/relatorios/relHistoricoCoberturaA B.xhtml>.
191. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9777):1588-98.
192. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S, et al. Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *The New England journal of medicine*. 2019;381(14):1333-46.
193. Russom M, Debesai M, Zeregabr M, Berhane A, Tekeste T, Teklesenbet T. Serious hepatotoxicity following use of isoniazid preventive therapy in HIV patients in Eritrea. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(4):e00423.
194. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and

Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2016;63(7):e147-e95.

195. European Centre for Disease Prevention and Control. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. Stockholm: ECDC; 2018, Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/October-2018-Programmatic-management-LTBI-EU.pdf>.

196. Steffen RE, Pinto M, Kritski A, Trajman A. Cost-effectiveness of newer technologies for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in Brazilian people living with HIV. *Sci Rep*. 2020;10(1):21823.

197. Kruk ME, Gage AD, Arsenault C, Jordan K, Leslie HH, Roder-DeWan S, et al. High-quality health systems in the Sustainable Development Goals era: time for a revolution. *The Lancet Global health*. 2018;6(11):e1196-e252.

198. Hannah A, Dick M. Identifying gaps in the quality of latent tuberculosis infection care. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2020;18:100142.

199. Yanes-Lane M, Trajman A, Bastos LM, Oxlade O, Valiquette C, Ruffino N, et al. Effects of programmatic interventions to improve the management of latent tuberculosis: a follow up study up to five months after implementation. Artigo submetido. Disponível em: <https://www.researchsquare.com/article/rs-63508/v2>. 2020.

200. Ali MS, Ichihara MY, Lopes LC, Barbosa GCG, Pita R, Carreiro RP, et al. Administrative Data Linkage in Brazil: Potentials for Health Technology Assessment. *Front Pharmacol*. 2019;10:984.

201. Hone T, Mirelman AJ, Rasella D, Paes-Sousa R, Barreto ML, Rocha R, et al. Effect of economic recession and impact of health and social protection expenditures on adult mortality: a longitudinal analysis of 5565 Brazilian municipalities. *The Lancet Global health*. 2019;7(11):e1575-e83.

202. Oxlade OB, A. ; Adjobimey, M. ; Cook, V. J. ; Fisher, D. ; Fox, Gregory J ; Fregonese, Federica ; Hadisoemarto, P. ; Hill, Philip C ; Jonhston, J. ; Long, Richard ; Baah, J. O. ; Ruslami, R. ; Trajman, A. ; Valiquette, C. ; Menzies, Dick. Enhancing the Public Health Impact of Latent Tuberculosis Infection Management: The ACT4 Cluster Randomized Trial. In press. . 2020.

203. Saunders MJ, Evans CA. COVID-19, tuberculosis and poverty: preventing a perfect storm. *European Respiratory Journal*. 2020;56(1):2001348.

204. Long R, King M, Doroshenko A, Heffernan C. Tuberculosis and COVID-19 in Canada. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100584.

205. Shrinivasan R, Rane S, Pai M. India's syndemic of tuberculosis and COVID-19. *BMJ Global Health*. 2020;5(11):e003979.

206. Organização Mundial da Saúde. Global equitable access to COVID-19 vaccines estimated to generate economic benefits of at least US\$ 153 billion in 2020–21, and US\$ 466 billion by 2025, in 10 major economies, according to new report by the Eurasia Group. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/03-12-2020-global-access-to-covid-19-vaccines-estimated-to-generate-economic-benefits-of-at-least-153-billion-in-2020-21>.

APÊNDICE - Outras produções bibliográficas durante o doutorado (2019-2020)

Artigos publicados

- 1- Bastos ML, Perlman-Arrow S, Menzies D, Campbell JR. The Sensitivity and Costs of Testing for SARS-CoV-2 Infection with Saliva versus Nasopharyngeal Swabs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*.2021.
- 2- Yanes-Lane M, Trajman A, Bastos ML, Oxlade O, Valiquette C, Rufino N, et al. Effects of programmatic interventions to improve the management of latent tuberculosis: a follow up study up to five months after implementation. *BMC public health*. 2021;21(1):177.
- 3- Bastos ML, Campbell JR, Oxlade O, Adjobimey M, Trajman A, Ruslami R, et al. Health System Costs of Treating Latent Tuberculosis Infection With Four Months of Rifampin Versus Nine Months of Isoniazid in Different Settings. *Annals of internal medicine*. 2020.
- 4- Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;370:m2516.
- 5- Bisson GP, Bastos M, Campbell JR, Bang D, Brust JC, Isaakidis P, et al. Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tuberculosis drug use: an individual patient data meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10248):402-11.
- 6- Bastos ML, Oxlade O, Benedetti A, Fregonese F, Valiquette C, Lira SCC, et al. A public health approach to increase treatment of latent TB among household contacts in Brazil. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2020;24(10):1000-8.
- 7- Campbell JR, Bastos ML. No time to waste preventing tuberculosis in children. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10228):924-6. Editorial.
- 8- Oh CE, Ortiz-Brizuela E, Bastos ML, Menzies D. Comparing the Diagnostic Performance of QFT-Plus to Other Tests of Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
- 9- Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, Bastos M, Perlman-Arrow S, Campbell JR, et al. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2020;15(11): e0241536.
- 10- Campbell JR, Uppal A, Oxlade O, Fregonese F, Bastos ML, Lan Z, et al. Active testing of groups at increased risk of acquiring SARS-CoV-2 in Canada: costs and human resource

needs. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2020;192(40): E1146-e55.

- 11- Alsdurf H, Oxlade O, Adjobimey M, Ahmad Khan F, Bastos M, Bedingfield N, et al. Resource implications of the latent tuberculosis cascade of care: a time and motion study in five countries. BMC Health Serv Res. 2020;20(1):341.
- 12- Cordeiro-Santos M, Pinheiro JDS, Spener-Gomes R, Brito AS, Gabriela de Almeida Rodrigues M, Pinto da Silva JM, et al. Feasibility of GeneXpert (®) Edge for Tuberculosis Diagnosis in Difficult-to-Reach Populations: Preliminary Results of a Proof-of-Concept Study. Am J Trop Med Hyg. 2020.
- 13- Proença R, Mattos Souza F, Lisboa Bastos M, Caetano R, Braga JU, Faerstein E, et al. Active and latent tuberculosis in refugees and asylum seekers: a systematic review and meta-analysis. BMC public health. 2020;20(1):838.
- 14- Moayedi-Nia S, Barss L, Oxlade O, Valiquette C, Ly MX, Campbell JR, et al. The mTST - An mHealth approach for training and quality assurance of tuberculin skin test administration and reading. PloS one. 2019;14(4):e0215240.
- 15- Araujo JO, Souza FM, Proença R, Bastos ML, Trajman A, Faerstein E. Prevalence of sexual violence among refugees: a systematic review. Rev Saude Publica. 2019; 53:78.

Artigos em revisão

- 1- Bastos ML, Melnychuk L., Campbell JR, Oxlade O, Menzies D. The Latent Tuberculosis Cascade-of-Care Among People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plos Medicine, dezembro 2020.
- 2- Gloria LL, Bastos ML, Santos JB, Trajman A. A Simple Protocol for Tuberculin Skin Test Reading Certification. BMC Health Research, outubro 2020. Coorientadora da 1ª autora.