

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JOSIANE MARLEI MULLER FERNANDES DOS SANTOS

TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE LATENTE EM CRIANÇAS. UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE EM REDE

CURITIBA

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JOSIANE MARLEI MULLER FERNANDES DOS SANTOS

TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE LATENTE EM CRIANÇAS. UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE EM REDE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Insumos, Medicamentos e Correlatos, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo.

Coorientadora: PhD. Fernanda Stumpf Tonin.

CURITIBA

2021

Santos, Josiane Marlei Muller Fernandes dos

Tratamento para tuberculose latente em crianças [recurso eletrônico]. Uma revisão sistemática com meta-análise em rede / Josiane Marlei Muller Fernandes dos Santos – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Coorientadora: Profa. Dra. Fernanda Stumpf Tonin

1. Tuberculose latente. 2. Crianças. 3. Meta-análise. 4. Revisão sistemática.
I. Pontarolo, Roberto. II. Tonin, Fernanda Stumpf. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.19

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

ATA Nº434

ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

No dia trinta de março de dois mil e vinte e um às 14:00 horas, na sala <https://teams.microsoft.com/l/team/19%3afde0412d8fa8447fab90f3a8f3f5be4b%40thread.tacv2/conversations?groupId=361f93ebc49a-4a7f-9d55-0aa683675fc6&tenantId=c37b37a3-e9e2-42f9-bc67-4b9b738e1df0>, Plataforma TEAMS, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação da mestranda **JOSIANE MARLEI MULLER FERNANDES DOS SANTOS**, intitulada: **TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE LATENTE EM CRIANÇAS UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METAANÁLISE EM REDE**, sob orientação do Prof. Dr. ROBERTO PONTAROLO. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: ROBERTO PONTAROLO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RAQUEL DE OLIVEIRA VILHENA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), SUZANE VIRTUOSO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestre está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, ROBERTO PONTAROLO, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

Observações: Observação: Esta banca ocorreu de forma remota com base na Portaria de número 36/2020 da CAPES (19/03/2020). A portaria estabelece a possibilidade desta modalidade de realização das bancas em virtude da pandemia de COVID-19.

CURITIBA, 30 de Março de 2021.

Assinatura Eletrônica

12/04/2021 15:57:10.0

ROBERTO PONTAROLO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

14/04/2021 16:30:50.0

RAQUEL DE OLIVEIRA VILHENA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

26/05/2021 10:41:30.0

SUZANE VIRTUOSO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ)

Avenida Prefeito Lothário Meissner, 632 - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80210-170 - Tel: (41) 3360-4098 - E-mail: cfufpr@gmail.com

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 89324

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 89324



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **JOSIANE MARLEI MULLER FERNANDES DOS SANTOS** intitulada: **TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE LATENTE EM CRIANÇAS UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE EM REDE**, sob orientação do Prof. Dr. ROBERTO PONTAROLO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

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

CURITIBA, 30 de Março de 2021.

Assinatura Eletrônica

12/04/2021 15:57:10.0

ROBERTO PONTAROLO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

14/04/2021 16:30:50.0

RAQUEL DE OLIVEIRA VILHENA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

26/05/2021 10:41:30.0

SUZANE VIRTUOSO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ)

Avenida Prefeito Lothário Meissner, 632 - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 80210-170 - Tel: (41) 3360-4098 - E-mail: cfufpr@gmail.com

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 89324

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 89324

A Deus e a família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por seu amor imensurável sobre minha vida. Por ter me dado paz nos dias incertos e ter me encorajado a prosseguir. Obrigada Deus!

Ao meu amado esposo Emerson, por todo incentivo e apoio nessa caminhada, pela compreensão das muitas horas no computador, pois seu companheirismo fez toda diferença para que esse projeto fosse realizado.

A minha família, que sempre me deram força para continuar, que me apoiaram e oraram por mim, em especial a minha mãe.

A minha irmã Cristiane, que sempre me inspirou a fazer mais, a correr atrás dos sonhos e que nunca é tarde para realizá-los. Obrigada irmã!

As novas amizades realizadas no mestrado, principalmente o grupo do laboratório Centro de Estudos de Biofarmácia, pela parceria incrível que encontrei em todos, pelos momentos com cafés e descontração, pelo tempo de crescimento e amizade que levarei comigo. Em especial a Mariana Millan Fachi, que me auxiliou nas etapas desse trabalho, sempre muito dedicada e atenciosa. Uma pessoa pela qual tenho muita admiração. Obrigada Mari!

A minha coorientadora PhD. Fernanda Stumpf Tonin, que me conduziu em todas etapas deste trabalho com muita maestria e leveza, sempre pronta para tirar todas as dúvidas, pelo imenso conhecimento da área e não medir esforços em auxiliar. Uma pessoa que admiro e que me inspira a fazer melhor.

Agradeço meu orientador, professor Dr. Roberto Pontarolo, que foi fundamental para que toda essa caminhada pudesse ser realizada, por acreditar e depositar confiança no meu trabalho, pelo compartilhar de conhecimento e pela dedicação singular dada a cada um de seus orientados. Obrigada professor, te admiro como pessoa e pelo profissionalismo.

“Consagre ao Senhor
tudo o que você faz, e os seus
planos serão bem-sucedidos.”

(Provérbios 16:3)

RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença que há milênios acompanha a evolução da humanidade, e ainda hoje encontra-se entre as 10 doenças que mais matam no mundo. É uma doença infectocontagiosa, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que pode ter sua propagação controlada através do tratamento preventivo das populações mais expostas ao bacilo. Entre essas populações, as crianças que convivem com adultos com tuberculose ativa têm maior risco de desenvolverem as formas mais graves da doença, devido a imaturidade do sistema imunológico. Um grande desafio é a identificação dos que se encontram com infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*, para que sejam submetidos a tratamento preventivos evitando a progressão para TB ativa e quebrar a cadeia de transmissão. No tratamento preventivo, atualmente, três antimicrobianos são usados, com duração de seis a nove meses de terapia. Por se tratar de uma terapia prolongada, muitos pacientes não finalizam o tratamento, sendo usual o abandono, evoluindo para tuberculose ativa ou permanecendo como reservatórios futuros de propagação da doença. O objetivo, com este trabalho, foi sintetizar os dados disponíveis sobre eficácia e segurança dos diferentes regimes de tratamento preventivo da TB em crianças e adolescentes. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise em rede (registro PROSPERO CRD142933), seguindo as recomendações da Colaboração Cochrane e PRISMA. As buscas sistemáticas foram conduzidas no Pubmed e Scopus (atualizado em julho de 2019). Ensaios clínicos randomizados que comparavam tratamentos farmacológicos para profilaxia de TB em pacientes com até 15 anos, relatando dados sobre a incidência de doença, morte ou eventos adversos, foram incluídos. Foram construídas redes de comparação usando a estrutura Bayesiana para cada desfecho de interesse. Os resultados foram relatados como medida odds ratio (OR) com intervalos de credibilidade de 95% (CrI). As probabilidades de classificação foram calculadas via superfície sob a análise de classificação cumulativa (SUCRA). As análises foram realizadas no software Addis v.1.16.8. Foram incluídos sete ensaios clínicos (n = 8.696 pacientes) para síntese. O placebo foi significativamente associado a uma maior incidência de TB em comparação com todas as terapias ativas. As combinações de isoniazida (15-25 mg/kg/semanal) mais rifapentina (300-900 mg/semanal) seguidas de isoniazida mais rifampicina (10 mg/kg/dia) foram classificadas como as melhores abordagens com menor probabilidade de incidência da doença (10% e 19,5%, respectivamente no SUCRA) e óbito (cerca de 20% de probabilidade para ambas as terapias). Doses de 4-6 mg/kg/dia, de monoterapia com isoniazida foram associadas a mais mortes em comparação com doses de 10 mg/kg/3x por semana (valores de OR 0,05 [95% CrI, 0,00-0,98]) com probabilidades na análise SUCRA em torno 91% e 19%, respectivamente. A avaliação do GRADE, considerou a força da revisão de qualidade moderada. Os resultados evidenciam que terapias combinadas de isoniazida mais rifapentina ou rifampicina por períodos de curto prazo deveriam ser usadas como abordagem de primeira linha para a profilaxia da TB infantil. O uso de isoniazida de longo prazo como monoterapia e em doses mais altas devem ser evitadas nesta população. Estudos clínicos mais robustos, com maior número amostral, são desejáveis para confirmar essas evidências.

Palavras-chave: tuberculose, latente, crianças, revisão sistemática, meta-análise de rede

ABSTRACT

Tuberculosis has been following the evolution of humanity for millennia, but even today it is among the 10 diseases that kills the most in the world. It is an infectious disease, caused by the agent *Mycobacterium tuberculosis*, which can have its spread controlled through preventive treatment, aimed at populations most exposed to the bacillus. Among these, children living with families with active tuberculosis adults, who are at greater risk of developing as more severe forms of the disease, due to the immaturity of the immune system. A major challenge of the disease is the identification of carriers of Latent Tuberculosis Infection (LTBI), so that preventive treatments can occur, avoiding progression to active TB and breaking the transmission chain. Currently, preventive treatment corresponds to the use of three antimicrobial drugs, ranging from six to nine months of therapy. As it is a prolonged therapy, many patients do not finish the treatment, it is usual to abandon it, evolving to active tuberculosis or remaining as future reservoirs for the spread of the disease. Our aim was to synthesize the available data on the efficacy and safety of different preventive TB treatment regimes in children and adolescents. For this, a systematic review was carried out with a network meta-analysis (PROSPERO CRD142933 record), following the recommendations of the Cochrane Collaboration and PRISMA. Systematic searches were conducted on Pubmed and Scopus (updated in July 2019). Randomized clinical trials comparing pharmacological treatments for TB prophylaxis in patients up to 15 years old, reporting data on the incidence of illness, death or adverse events, were included. Then, comparison networks using the Bayesian structure were built for each outcome of interest. The results were reported as an odds ratio (OR) measure with 95% credibility intervals (CrI). The classification probabilities were calculated via the surface under the cumulative classification analysis (SUCRA). The analyzes were performed using Addis v.1.16.8 software. Seven clinical trials (n = 8,696 patients) were included for synthesis. Placebo was significantly associated with a higher incidence of TB compared to all active therapies. The combinations of isoniazid (15-25 mg / kg / week) plus rifampentine (300-900 mg / week) followed by isoniazid plus rifampicin (10 mg / kg / day) were classified as the best approaches with the least probability of disease incidence (10% and 19.5%, respectively in SUCRA) and death (about 20% probability for both therapies). Doses of 4-6 mg / kg / day, of isoniazid monotherapy were associated with more deaths compared to doses of 10 mg / kg / 3x per week (OR values 0,05 [95% CrI, 0,00-0,98]) with probabilities in the SUCRA analysis around 91% e 19%, respectively. GRADE's assessment considered the strength of the review to be of moderate quality. The results show that combined therapies of isoniazid plus rifampentine or rifampicin for short periods should be used as a first-line approach for prophylaxis of childhood TB. The use of long-term isoniazid as monotherapy and at higher doses should be avoided in this population. More robust clinical studies, with a larger sample size, are desirable to confirm this evidence.

Keywords: tuberculosis, latent, children, systematic review, network meta-analysis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - ESTRUTURA DA PAREDE CELULAR <i>M. tuberculosis</i>	20
FIGURA 2 - PAREDE CELULAR E FATORES DE VIRULÊNCIA NO <i>M. tuberculosis</i>	21
FIGURA 3 - INVASÃO DO MTB E FORMAÇÃO DO GRANULOMA.....	24
FIGURA 4 - FLUXOGRAMA DOS TRÊS CAMINHOS POSSÍVEIS DA TB.....	26
FIGURA 5 - ESTADOS BRASILEIROS COM MAIOR INCIDÊNCIA DE TB.....	30
FIGURA 6 - ESTADOS BRASILEIRO COM MAIOR INCIDÊNCIA DE MORTE POR TB	31
FIGURA 7 - INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE POR FAIXA ETÁRIA.....	32
FIGURA 8 - LOCAL DE AÇÃO DA INH	39
FIGURA 9 - LOCAL DE AÇÃO DAS RIFAMPICINAS	40
FIGURA 10 - FLUXOGRAMA DA TERAPIA PREVENTIVA DE TB EM RECÉM- NASCIDOS	41
FIGURA 11 - HIERARQUIA DA EVIDÊNCIA	48
FIGURA 12 - PROCESSO PARA A CONDUÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS	54
FIGURA 13 - FUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA (FLOWCHART PRISMA)	60
FIGURA 14 - AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE	64
FIGURA 15 - AVALIAÇÃO COMPLETA DO RISCO DE VIÉS PELA COCHRANE APRESENTADA PARA CADA UM DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	65
FIGURA 16 - GRÁFICO EM REDE RELATIVO A INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE	66
FIGURA 17 - GRÁFICO EM REDE RELATIVO A INCIDÊNCIA DE MORTE	66

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	TERAPIAS PREVENTIVA DE TUBERCULOSE.....	42
TABELA 2 -	CARCTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	62
TABELA 3 -	SUCRA RESULTADOS (PORCENTAGEM) PARA CADA TRATAMENTO ILTB.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABP – Atividade bactericida precoce

AHRQ - *Agency for Healthcare Research and Quality* (Agência de Pesquisa e Qualidade em Saúde)

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARV – Antirretrovirais

ATS – Avaliação de tecnologias em saúde

BAAR – Bacilo álcool-ácido resistente

BCG - Bacilo Calmette Guerin

CCE – Conversão de cultura de escarro

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

EBA – *Early bactericidal activity* (atividade bactericida precoce)

ECR – Ensaio clínico randomizado

EMA – *European Medicines Agency* (Agência Europeia de Medicamentos)

FDA – Food and Drug Administration

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

ICr – Intervalo de Credibilidade

ILTB – Infecção latente de tuberculose

MBE – Medicina Baseada em Evidência

MCMC - *Monte Carlo Markov Chain*

MD – *Mean difference* (Diferença média)

MS – Ministério da Saúde

MTC - *Mixed Treatment Comparison* (meta-análise de múltiplos tratamentos)

NNT – Number needed to treat

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR – *Odds ratio* (razão de chance)

PCR - Reação em cadeia da polimerase

PT – Prova tuberculínica

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises)

RR – Risco relativo

RS – Revisão sistemática

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SMD – *Standardized mean difference* (diferença de média padronizada)

SUCRA - *Surface Under the Cumulative Ranking Curve* (superfície sob a análise da curva de classificação cumulativa)

SUS – Sistema Único de Saúde

TDO - Tratamento diretamente observado

TPT – Tratamento Preventivo da Tuberculose

WHO – *World Health Organization* (Organização Mundial da Saúde)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVOS.....	16
2.1	OBJETIVO GERAL.....	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	17
3.1	HISTÓRICO DA TUBERCULOSE.....	17
3.2	CARACTERÍSTICAS GERAIS DA TUBERCULOSE.....	19
3.3	TUBERCULOSE PULMONAR.....	22
3.3.1	Mecanismo de transmissão.....	22
3.3.2	Mecanismo de infecção.....	23
3.3.3	Tuberculose Latente.....	26
3.4	EPIDEMIOLOGIA.....	27
3.4.1	Tuberculose a nível global.....	27
3.4.2	Tuberculose no Brasil.....	29
3.5	PREVENÇÃO.....	33
3.5.1	Vacina BCG.....	33
3.5.2	Terapia preventiva da ILTB.....	34
3.6	EXAMES E DIAGNÓSTICOS.....	34
3.6.1	Radiografia de tórax.....	35
3.6.2	A Microscopia ou baciloscopia direta.....	35
3.6.3	Cultura.....	36
3.6.4	Método Molecular.....	36
3.6.5	Teste Tuberculina ou Mantoux.....	36
3.6.6	Teste interferon gamma.....	37
3.6.7	Testes usado para ILTB em crianças.....	37
3.7	TRATAMENTO.....	38
3.7.1	Tratamento preventivo da tuberculose.....	38
3.8	ADESÃO AO TRATAMENTO.....	43
3.9	MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS (MBE).....	44
3.9.1	Meta-análise de Múltiplos Tratamentos (meta-análise em rede).....	50
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	53

4.1	REVISÃO SISTEMÁTICA.....	53
4.1.1	Critérios de inclusão.....	54
4.1.2	Critérios de exclusão.....	55
4.1.3	Avaliação da qualidade dos estudos.....	56
4.2	TRATAMENTO ESTATÍSTICOS DOS DADOS.....	56
4.3	GRADUAÇÃO DO NÍVEL DE EVIDÊNCIA.....	58
5	RESULTADOS.....	59
5.1	REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS.....	59
5.1.1	Características dos estudos.....	61
5.1.2	Avaliação da Qualidade Metodológica por Jadad.....	63
5.1.3	Avaliação do Risco de Viés.....	64
5.2	META-ANÁLISES EM REDE.....	66
6	DISCUSSÃO.....	72
7	CONCLUSÃO.....	75
	REFERÊNCIAS.....	76
	APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.....	80
	APÊNDICE 2 - ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SITEMÁTICA.....	98
	APÊNDICE 3 – ESTUDOS EXCLUÍDOS APÓS A LEITURA NA ÍNTEGRA E JUSTIFICATIVAS.....	100
	APÊNDICE 4 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA – ESCORE DE JADAD.....	102
	APÊNDICE 5 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS....	104
	APÊNDICE 6 - PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS RELATADOS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO.....	106
	APÊNDICE 7 – GRADE.....	108
	APÊNDICE 8 – GRÁFICOS COMPLETOS DA ANÁLISE SUCRA (META-ANÁLISE EM REDE).....	111

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa bacteriana causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). A forma mais frequente e preocupante de manifestação da doença é a tuberculose pulmonar, por ser responsável pela manutenção da transmissão da TB. O MTB é um bacilo álcool – ácido resistente (BAAR), capaz de infectar inicialmente o pulmão, porém pode se instalar e desenvolver a doença em qualquer órgão do corpo humano. A transmissão do MTB se faz por via respiratória através da inalação de gotículas contaminadas com o bacilo, expelido pela tosse, espirro ou a fala a menos de um metro de distância entre o doente e a pessoa suscetível. Os principais sintomas da tuberculose pulmonar são tosse, febre, suores noturnos, expectoração com sangue e a perda de peso. Quando houver a presença de qualquer um desses sintomas é sugestivo de TB ativa. (AL-HUMADI, AL-SAIGH, AL-HUMADI, 2017; DING et al., 2020; WHO, 2019a; WHO, 2017).

Segundo relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2019, são aproximadamente 10 milhões de novos casos de tuberculose por ano, elevando esta doença entre as dez principais causas de morte no mundo, com registros de uma morte a cada 21 segundos. Outro dado preocupante são os casos de tuberculose latente, que atualmente representam um terço da população global, aproximadamente 2,3 bilhões de pessoas. Em 2010, um estudo de modelagem matemática estimou 53 milhões de crianças com infecção por tuberculose latente (ILTB) (DODD et al., 2014; WHO, 2019; HOUBEN; DODD, 2016).

A ILTB ocorre quando o bacilo inalado se instala nos pulmões iniciando uma série de eventos imunológicos seguido da contenção pelo sistema imunológico de bacilos viáveis. O resultado desse processo é infecção por tuberculose latente (ILTB), definida como um estado de defesa persistente na contenção do MTB, sem manifestação clínica ou evidências radiológicas da doença (CARVALHO et al., 2018). Porém, devido ao rebaixamento do sistema imunológico, podem reativar o bacilo principalmente em pacientes que vivem com HIV, crianças com exposição domiciliar de TB ativa e doenças ou tratamentos imunossupressores (RIEDER; OTHERS, 1999).

Para a saúde pública, as crianças com ILTB configuram um indicador de disseminação da tuberculose, por reportarem a transmissão recente de um adulto não tratado. São consideradas, assim, como marcadores da falta de controle da transmissão

da doença na comunidade (HOUBEN; DODD, 2016; WHO, 2020; DODD et al., 2014; WHO, 2019).

Acresce-se ao fator de latência da doença, a não existência de um teste padrão ouro para a ILTB, configurando um grande desafio para realização do diagnóstico da TB infantil, dificultando as intervenções terapêuticas. Atualmente, estão disponíveis dois tipos de testes: a prova tuberculina (PT) e interferon gamma (IGRA). Mas, por serem exames indiretos e exigirem uma resposta imune competente para identificar pessoas infectadas com TB, podem reportar um falso positivo ou falso negativo da doença. (DODD et al., 2014; WHO, 2006).

Atualmente, as intervenções disponíveis no sistema de saúde para prevenção da tuberculose infantil são o uso do tratamento farmacológico para ILTB e a vacinação com BCG. A terapia para ILTB é realizada pela administração de antimicrobianos sendo o medicamento de primeira escolha a isoniazida (INH) diária por um período de 6 a 9 meses. Contudo, em 2020, a OMS inseriu o uso de regimes com terapia combinada e de curta duração como: 3 meses de rifapentina semanal mais INH, ou um regime de 3 meses de INH diária mais rifampicina, fundamentado por revisão sistemática que inseriu na análise ensaios clínicos randomizados (ECR) sem delimitação da idade na população avaliada, incluindo para análise dos dados adultos e crianças (WHO, 2020; LUZZATI et al., 2017; DODD et al., 2014).

Revisões sistemáticas com meta-análises são estudos com alto rigor metodológico, capazes de sintetizar criticamente dados da literatura sobre um determinado tópico, reduzindo os vieses individuais dos estudos e apresentando uma medida de efeito única que pode direcionar de maneira mais assertiva as tomadas de decisão em saúde (ATALLAH'; CASTRO, 1998; LOPES, 2000). As meta-análises em rede são uma metodologia que tem como vantagem permitir a comparação, em um único modelo, do efeito de todas as terapias disponíveis para uma condição clínica, através de comparações diretas e indiretas (CROWTHER; LIM; CROWTHER, 2010; LUMLEY, 2002). Na literatura, são escassas as revisões sistemáticas avaliando o perfil medicamentoso de tratamentos para ILTB infantil, principalmente em avaliar qual a melhor dose que deve ser usada. Até o momento, dois estudos (AYIEKO et al., 2014; CHARAN et al., 2018) foram publicados, porém só avaliaram o uso da monoterapia de longa duração no tratamento. A importância desta pesquisa configura-se na inclusão de estudos que abordam as terapias combinadas, com menor tempo de tratamento em uma

meta-análise em rede, apontando a dose mais eficaz em crianças, para evitar casos de subdoses ou de intoxicação medicamentosa.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar e comparar evidências de eficácia e segurança de estudos clínicos primários no tratamento preventivo da ILTB em crianças.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar, reunir e extrair informações de estudos primários do tipo ensaios clínicos randomizados (ECRs) sobre o perfil clínico (eficácia, segurança) dos antimicrobianos utilizados no tratamento para tuberculose latente em crianças.
- Avaliar a melhor dose terapêutica na prevenção da tuberculose pediátrica.
- Avaliar a qualidade metodológica e risco de viés dos estudos selecionados.
- Disponibilizar evidências para uma tomada de decisão mais adequada na clínica médica.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 HISTÓRICO DA TUBERCULOSE

A TB é uma doença infectocontagiosa que acomete a humanidade há milênios, e tornou-se um desafio permanente devido às suas implicações na saúde e vida social. Não há consenso sobre os aspectos históricos desta doença, porém, estima-se que o gênero *Mycobacterium* teve origem há mais de 150 milhões de anos. Suspeita-se que há 3 milhões de anos um primeiro progenitor infectou os hominídeos primários na África Oriental e que as primeiras cepas modernas de MTB apareceram há cerca de 20 a 15 mil anos (SREEVATSAN et al., 1997).

Também conhecida como “peste branca”, foram encontrados registros desta doença em múmias egípcias de 2.400 antes de Cristo. Estas apresentavam deformidades esqueléticas típicas do comprometimento da TB vertebral, chamada “Mal do Pott”, sendo ilustradas na arte egípcia primitiva. Porém, neste período, não houve nenhum relato nos papiros egípcios de evidências de lesões por TB. Na Bíblia, encontram-se relatos de tuberculose usando a palavra hebraica “schchepheth” nos livros de Deuteronômios e Levíticos, expressando a presença desta doença na evolução da humanidade. Ainda, foram encontrados documentos na China e na Índia que descrevem a tuberculose com a data de 3.300 e 2.300 anos atrás (BARBERIS et al., 2017).

A TB nas civilizações antigas era considerada como um castigo divino. Somente com Hipócrates, na Grécia Antiga, no século 450 a.C., que a TB foi descrita como uma doença fatal entre adultos jovens, também conhecida como Phthisikos (ou seja, que traz consumpção), e teve, com precisão, seus sintomas e as lesões pulmonares descritos. No século IV a.C. o grego Isócrates, fez as primeiras suposições sobre a TB ser uma doença infecciosa e, portanto, transmissível. O conceito de contágio da TB aparece nas obras de filósofos e poetas como Aristóteles, definindo-a como o “mal do rei”. Somente no século II d.C. através de Areteo e Galeno que atuavam em Roma, a TB começa a ser definitivamente descrita no campo da medicina. Em 1779, Sir Percival Pott foi o primeiro autor que descreveu a doença e sua exposição, incluindo achados de autópsia. Com a Revolução Industrial em meados dos séculos XVIII e XIX, aglomerados de pessoas nos centros urbanos, acrescido de precárias condições socioeconômicas e implicações decorrentes disso, resultaram em uma epidemia de TB que alcançou fortemente a

Europa e a América do Norte, atingindo 25% do total de todas as mortes. Por causa desse agravamento foram implantadas, neste período, melhorias no estilo de vida, como também o isolamento de pessoas infectadas em sanatórios (COMSTOCK, 1994).

A confirmação de base científica que provasse a veracidade dos meios de transmissão aerógena da doença veio somente em março de 1882, quando Dr. Robert Koch, médico alemão, identificou, isolou e cultivou o agente causador da doença, o bacilo MTB, ou também chamado de bacilo de Koch em sua homenagem. Fato esse que lhe conferiu o Prêmio Nobel em 1905. A partir de então, abre-se uma nova fase, de base científica, para contenção da disseminação do bacilo, através de ações de biossegurança, usadas para diminuir os riscos de contágio na população, “determinados por agentes biológicos, químicos, físicos e outros” (TEIXEIRA, 2001).

Em 1906, Albert Calmette e Camille Guérin desenvolveram a vacina chamada de Bacilo Calmette-Guérin ou BCG. Sua primeira aplicação em humanos ocorreu na França em 1921. A partir de então, a vacina teve grande aceitação principalmente após a segunda guerra mundial (COMSTOCK, 1994).

A descoberta de antimicrobianos ocorreu na década de 1930 com o surgimento das sulfonamidas e da penicilina que foram utilizadas no tratamento da TB. Em 1944, foi identificada a estreptomicina e o sal para-amino do ácido salicílico (PAS). Em 1950 foram publicados os resultados do primeiro ECR que compara a estreptomicina com PAS, demonstrando que o uso da combinação das duas drogas era mais eficaz - tanto para a cura como também na prevenção da resistência a droga. A INH surgiu em 1952, sendo logo adicionada às terapias já existentes até então para TB, formando a terapia tripla (PAS, estreptomicina e INH). Essa terapia resultou em 90 a 95% de cura dos pacientes, contudo o tempo de tratamento era de 24 meses ininterruptos para alcançar esse objetivo (BRITISH MEDICAL JOURNAL, 1955).

Com a descoberta, em 1960, do etambutol, ocorre um grande avanço no tratamento da TB, sendo esse utilizado como substituto do PAS. O etambutol alcançou resultados mais positivos na terapia, sendo mais bem tolerado pelos pacientes e tendo a redução do tempo de tratamento de 24 para 18 meses (DOSTER et al., 1973). Outro grande avanço foi alcançado no final dos anos 60 com a introdução da rifampicina na terapia contra TB, apresentando alta capacidade na fase esporádica, também chamado de efeito esterilizante. Os resultados nos ECR comprovaram que o uso da rifampicina

tem a estimativa de cura em 95% dos casos, com a redução da terapia para 8 a 9 meses (FOX; KEE, 1986).

Entretanto, apesar de muitos avanços nas tecnologias de tratamento até a década de 1990, a TB continuou a crescer exponencialmente de forma que a OMS, em 1993, declarou esta doença como um problema importante de saúde pública, sendo incluída na agenda das Nações Unidas como parte dos Oito Objetivos de Desenvolvimento do Milênio. Esses objetivos de combate às doenças colocaram a TB ao lado de condições como HIV/AIDS, a malária e outras doenças graves, propondo metas para redução da mortalidade (até 2015) de 50% em relação a 1990 (ESMAIL et al., 2014).

Em 2014 a OMS trouxe em seu relatório que a TB teve uma queda de 41% de prevalência entre 1990 a 2013, principalmente nas Américas e no Pacífico Ocidental. Já no continente africano, Mediterrâneo Oriental e regiões da Europa, as metas de redução de mortalidade não foram atingidas, sendo necessário o estabelecimento de novas metas para eliminação da doença em nível global até 2050 (WHO, 2008).

Nesse sentido, é necessário possibilitar o desenvolvimento socioeconômico das populações mais vulneráveis, além do controle da doença e o avanço de novas tecnologias de detecção e tratamento da doença ativa e latente. Para tanto, deve-se conhecer de maneira aprofundada estas condições clínicas e suas implicações na vida biológica e social da população.

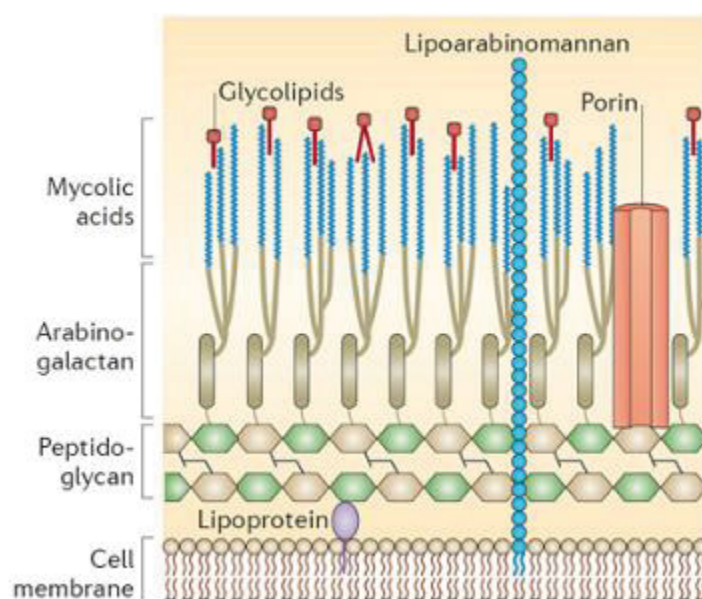
3.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA TUBERCULOSE

A infecção pela tuberculose pode ser causada por qualquer uma das sete espécies do complexo *Mycobacterium* composta por: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. Entretanto, para a saúde pública a espécie de maior relevância é *M. tuberculosis*, pertencente à ordem das Actinomicetales, família das Mycobacteriaceae e gênero *Mycobacterium* (TARANTINO, 2008). Este agente apresenta-se em formato de bacilo, fino, reto ou ligeiramente encurvado, com comprimento variando entre 1 a 5 µm por 0,3 a 0,6 µm de espessura. Apresenta um crescimento lento de 20 a 45 dias e não se desenvolve por meios de culturas geralmente

utilizados para outras bactérias (GOODMAN, 2012; TARANTINO, 2008; SAMPAIO, T.C., 2011).

O bacilo da TB é uma bactéria aeróbia, intracelular facultativa que se difere das demais bactérias devido a sua peculiaridade na estrutura da parede celular, composta de aproximadamente 60% de lipídios. Esses formam uma barreira que dificultam a permeação de drogas, aumentando sua virulência. A membrana externa da bactéria é composta por uma bicamada lipídica, a parte mais interna é formada de ácidos graxos longos (ácidos micólicos) e a porção externa por glicolipeptídios e componentes serosos FIGURA 1. Por esta característica da parede celular, o MTB é considerado um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) pelo método de coloração de Zihel-Neelsen, e se configura como uma barreira na permeabilidade de vários tipos de fármacos (ROSSMAN; MACGREGOR, 1995; WHO, 2019).

FIGURA 1 – ESTRUTURA DA PAREDE CELULAR *Mycobacterium tuberculosis*

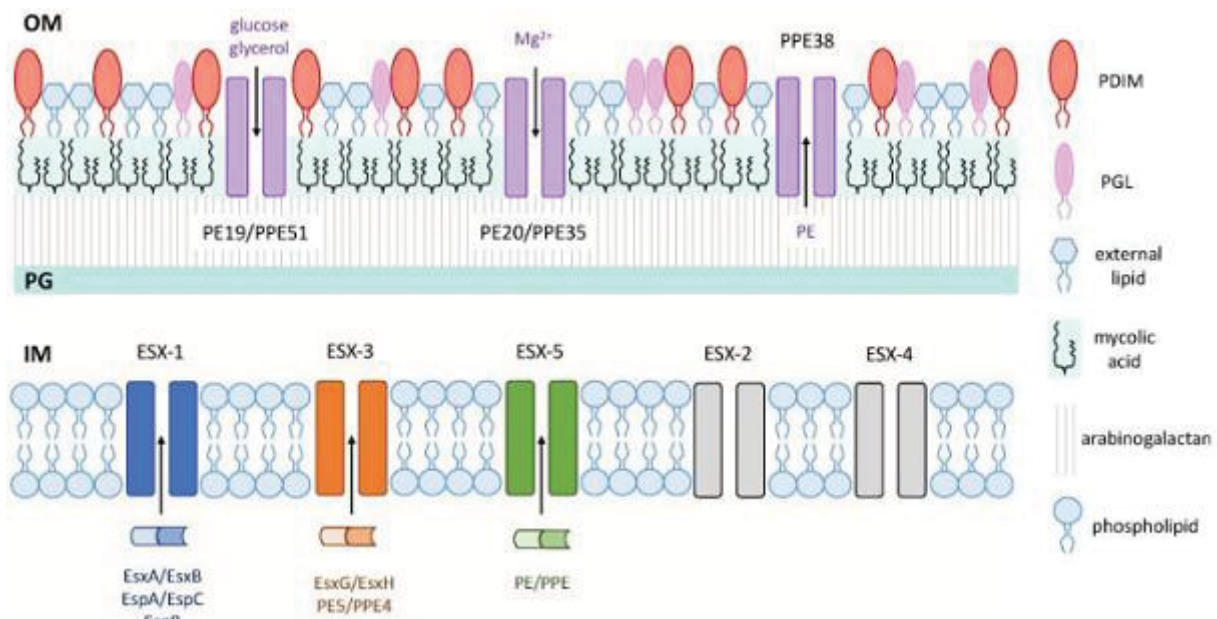


FONTE: (BROWN et al., 2015)

O principal fator de virulência de uma bactéria patogênica é a presença do sistema de secreção de proteínas. Até o momento, cinco sistemas (ESX 1-5) foram identificados nas micobactérias, demonstrado na FIGURA 2. A caracterização total de virulência do MTB está no sistema ESX1, por translocar o fagossomo para o citosol do macrófago infectado, permanecendo o bacilo em um ambiente protegido. O sistema

ESX3 está relacionado na aquisição do ferro e zinco, componentes fundamentais para o crescimento do MTB. O sistema ESX5 é somente encontrado em *M. marinum* e *M. ulcerans*. As ESX4 e ESX2 ainda não tiveram suas funções elucidadas no MTB, porém a descoberta do sistema ESX foi um grande avanço, servindo de norte para novas e futuras pesquisas de diagnósticos, vacinas e fármacos (DELOGU; SALI; FADDA, 2013).

FIGURA 2 – PAREDE CELULAR E FATORES DE VIRULÊNCIA NO *Mycobacterium tuberculosis*



FONTE: adaptado de (LY; LIU, 2020)

Outro grupo de proteínas, a DosS e DosT são fundamentais no mecanismo da tuberculose latente. São proteínas que atuam sobre o regulon de sobrevivência à dormência (Dos), em mais de 50 genes, responsáveis pelo estado de hipóxia do MTB. Este estado é provocado pela ação dos macrófagos e granulomas na redução de oxigenação e nutrientes, deixando o ambiente extremamente hostil. Assim, o bacilo inicia a regulação negativa do seu metabolismo central e passa ativar o metabolismo anaeróbico, permanecendo no seu estado de tuberculose latente por muitos anos. Esta condição pode ser revertida e ativada através dos fatores de ressuscitação, a qual desencadeia uma cascata de eventos promovendo a replicação bacteriana e desenvolvendo a tuberculose ativa no hospedeiro (DELOGU; SALI; FADDA, 2013; KUMAR et al., 2007).

A tuberculose pulmonar é forma mais comum na manifestação da tuberculose ativa, mas pode disseminar e se instalar em qualquer órgão do corpo, sendo chamada de tuberculose extrapulmonar. A maioria das formas extrapulmonares acontece em órgãos sem condições ótimas de crescimento bacilar e de evolução lenta. As formas mais frequentes são a forma pleural, linfática, osteoarticular, geniturinária e intestinal, embora qualquer local do organismo possa ser afetado (JOSÉ LOPES et al., 2006).

3.3 TUBERCULOSE PULMONAR

3.3.1 Mecanismo de transmissão

A transmissão ocorre pela disseminação do bacilo MTB no ar, quando gotículas são expelidas através da fala, tosse ou espirro de pessoa com tuberculose ativa (TURNER; BOTHAMLEY, 2015; GETAHUN et al., 2015). A tosse é caracterizada como a forma mais transmissível da doença por expelir partículas menores, contendo de 1 a 3 bacilos e diâmetro de 1 a 5 microns. As gotículas maiores, de 5 microns não atingem o espaço alveolar por aderirem ao epitélio ciliado nas vias aéreas, sendo transportadas e engolidas para o estômago, além de não permanecem suspensas no ar (RILEY, 1974). Por outro lado, as gotículas menores permanecem suspensas no ar por longo período, sendo espalhadas pela corrente de ar e por isso conseguem ultrapassar as barreiras de filtração das vias aéreas superiores com mais facilidade (HOUBEN; NGUYEN; PIETERS, 2006; AL-HUMADI, AL-SAIGH, AL-HUMADI, 2017; DING et al., 2020).

Alguns fatores facilitam o processo de contaminação desta doença como o sistema imunológico comprometido, o tempo de contato com pessoa infectada e permanência em ambiente pequeno e sem ventilação. O contato domiciliar com pessoas infectadas contribui substancialmente para o aumento dos casos dentro da família. Nesse contexto, as crianças configuram um grupo de alto risco de desenvolvimento da TB, de 20 a 50%, além de apresentar uma rápida progressão da doença. Para esses casos, se faz necessário dar prioridade para a criação e desenvolvimento de ações de prevenção (MARAIS et al., 2005; MARAIS et al., 2004; MARAIS et al., 2006).

Outros fatores que aumentam significativamente a transmissão da doença estão relacionados às condições de desenvolvimento social do local em que as pessoas vivem, como moradias de pequeno porte, próximas e com a convivência de muitas pessoas, pouca ventilação, como também a falta de acesso à serviços de saúde pública

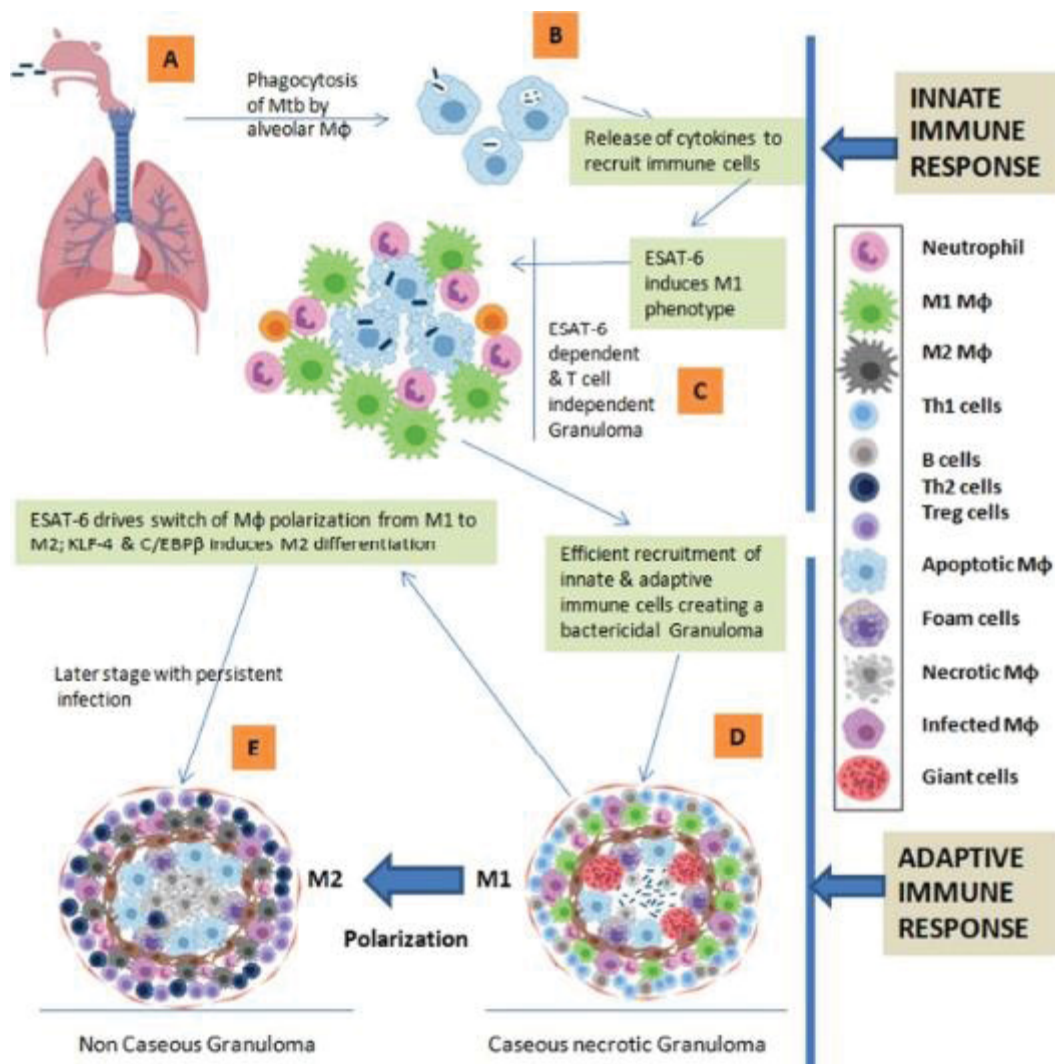
e de saneamento básico. A migração de pessoas vindas de países onde a TB tem alta incidência e principalmente de locais em que há prevalência endêmica do HIV, também configuram fatores de risco que podem elevar o índice de transmissão da doença (FRIEDEN et al., 2003; DHARMADHIKARI et al., 2012).

A OMS estabeleceu como meta em 2014 a redução da doença em até 20% ao ano, com a finalidade de erradicar a TB. Por sua vez, na prática, houve a redução anual de apenas 1,5% (ZUMLA et al., 2015). Este resultado demonstra que as estratégias de controles usadas estão obsoletas, pois se limitam somente à detecção do indivíduo com TB e posterior tratamento desses casos (estratégia internacional Stop TB). Essa conduta aponta a falha no controle da transmissão da doença, um pilar fundamental na erradicação de qualquer epidemia, que não pode ser negligenciado (DYE et al., 2006; DODD et al., 2014; JENKINS et al., 2014; CORBETT et al., 2003).

3.3.2 Mecanismo de infecção

A infecção primária ocorre quando o hospedeiro inala gotículas contendo os bacilos, esses se instalam nos pulmões na região dos alvéolos e posteriormente espalham-se por todo o corpo. Os bacilos são fagocitados pelos macrófagos alveolares pulmonares por inúmeros receptores. Entretanto, devido a um processo ainda não totalmente elucidado, as micobactérias são capazes de evitar a destruição dentro dos macrófagos. Em contraste ao curso normal em que o patógeno é transportado para dentro dos lisossomos e é totalmente destruído após essa internalização no macrófago, as micobactérias se comportam de maneira diferente. Essas são capazes de bloquear sua entrega aos lisossomos, contornando a destruição imediata, permitindo a formação de um nicho dentro do macrófago mantendo-se vivas. (HOUBEN; NGUYEN; PIETERS, 2006; DYE et al., 1999; GENESTET et al., 2018).

Com o objetivo de eliminar a infecção, o sistema imunológico faz o recrutamento de monócitos que posteriormente se diferenciam em macrófagos. Esses fagocitam o MTB iniciando um foco inflamatório no local. Outros macrófagos são recrutados pela liberação de quimiocinas, como também linfócitos e neutrófilos para o local da infecção, formando células gigantes chamadas de granulomas onde o MTB é contido, conforme demonstrado na FIGURA 3 (JAGATIA; TSOLAKI, 2021; COUTO TEIXEIRA; ABRAMO; MUNK, 2007).

FIGURA 3 – INVASÃO DO *Mycobacterium tuberculosis* E FORMAÇÃO DO GRANULOMA

FONTE: adaptado de (FERLUGA et al., 2020)

M1: Fenótipo de polarização pró-inflamatório bactericida tipo 1 do macrófago infectado; M2: fenótipo de polarização induzindo a diferenciação de células espumas (não granuloma caseoso).

A formação de granulomas faz o bloqueio do crescimento dos tecidos necróticos podendo ficar estáveis por anos. Nesta forma, o MTB permanece em estado latente, isolado dentro do granuloma. Na infecção latente, o MTB não está morto, mas permanece impedido para a progressão da doença ativa e disseminação da infecção. Estudos relatam que mesmo de forma latente a bactéria se mantém com metabolismo ativo e até mesmo se replicando, sem apresentação de sintomas da doença (HOUBEN;

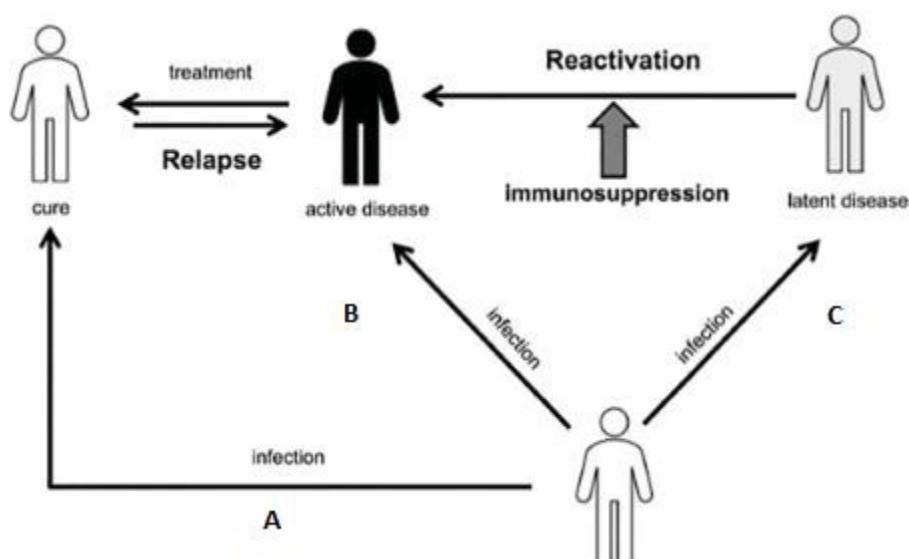
DODD, 2016; BASS et al., 1990; COUTO TEIXEIRA; ABRAMO; MUNK, 2007; SELWYN et al., 1989).

Os bacilos em estado latente podem ser reativados a qualquer momento, sendo impulsionados por declínio grave do sistema imunológico como a infecção por HIV, diabetes mellitus, insuficiência renal, quimioterapia, terapia imunossupressora, desnutrição entre outras. Para estes casos, o granuloma sofre uma necrose e seu conteúdo é liquefeito, por um processo ainda desconhecido, sendo liberados os bacilos revividos. Os bacilos começam a se replicar de maneira descontrolada, escapando para o meio extracelular e disseminando-se em toda árvore brônquica com a formação de cavidades (formadas pela liquefação do granuloma), que podem alcançar até 3 cm, sofrendo calcificações com fibroses e cicatrizes, lesões pulmonares identificadas por meio de radiografia de tórax (tuberculose pulmonar ativa). A partir desse ponto, o MTB viável pode invadir outros tecidos através do sistema linfático e do sangue, causando a tuberculose miliar ou extrapulmonar (SALGAME, 2011; RYNDAK; LAAL, 2019; SMITH, 2003).

A progressão da infecção por MTB está associada a alguns fatores de risco já acima relatados, principalmente a pacientes portadores do vírus HIV. Uma vez que o sistema imunológico comprometido não consegue formar o granuloma, ocorre a reativação da doença em diferentes tecidos e disseminação do MTB, produzindo um aumento da taxa de mortalidade. Por sua vez, algumas pessoas saudáveis também desenvolvem a TB ativa. Para estes casos, existe a hipótese do mau controle da resposta inflamatória, tanto a falta de resposta, como uma resposta extrema, leva ao desenvolvimento da doença. A resposta fraca leva a disseminação dos bacilos, a resposta extrema favorece o dano ao tecido pulmonar de TB ativa e uma resposta de nível intermediário desenvolve a ILTB. Assim, o sistema imunológico em equilíbrio é fundamental no combate ao MTB (CARDONA; CARDONA, 2019; COUTO TEIXEIRA; ABRAMO; MUNK, 2007).

O desfecho da infecção pelo MTB pode percorrer por três caminhos, demonstrado na FIGURA 4. Em um dos caminhos (A) o indivíduo infectado pelo MTB, tem uma resposta imunológica que leva a cura, ou, (B) o indivíduo infectado com sistema imunológico comprometido tem o desenvolvimento da TB ativa, ou, (C) o indivíduo infectado permanece com o MTB em seu estado latente, podendo ser reativado devido a imunossupressão e desenvolver a tuberculose ativa FIGURA 4.

FIGURA 4 – FLUXOGRAMA DOS TRÊS CAMINHOS POSSÍVEIS DA TB



FONTE: adaptado de (BRUNET et al., 2018)

3.3.3 Tuberculose Latente

A ILTB é definida como um estado de resposta imunológica persistente frente à estimulação do antígeno MTB, sem apresentação de evidências clínicas da tuberculose ativa. Contudo há um risco de 5 a 15% que nos primeiros cinco anos após ser infectado, ocorra a reativação do bacilo e progressão da doença (COMSTOCK; LIVESAY; WOOLPERT, 1974; MACNEIL et al., 2019).

Essa reativação depende de alguns fatores como: virulência da bactéria, do sistema imunológico do hospedeiro, tempo de contato com pessoas infectadas e fatores ambientais (ambientes fechados e pouco ventilados). Para evitar a progressão da doença, se faz necessário o uso de terapias preventivas. Os esquemas terapêuticos para ILTB são compostos de terapias com eficácia de 60 a 90% dos casos, quando realizados corretamente. São compostos de monoterapia com INH, ou a combinação de drogas, por longos períodos de seis a nove meses, ou até mesmo um ano (ORCAU; CAYLÀ; MARTÍNEZ, 2011; MACNEIL et al., 2019; WHO, 2019A).

O uso da terapia preventiva para ILTB é aplicada quando há exposição domiciliar com esfregaço de escarro positivo. O grupo mais preocupante são as crianças, pois a TB é uma das principais causas de mortalidade infantil. Bebês e crianças pequenas têm a maior probabilidade de desenvolver as formas mais graves de TB, (meningite TB e TB miliar), refletido por resposta imunológica imatura. Quando não submetidas a um tratamento preventivo, estas poderão, no futuro, fazer parte de um pool de adultos com a progressão da doença em TB ativa, mantendo o ciclo de contaminação (MARAIS et al., 2006; MARAIS et al., 2004; LUZZATI et al., 2017; JABRI et al., 2016).

Em 2020, a OMS atualizou a indicação para os grupos que devem iniciar o tratamento de ILTB. Fazem parte do grupo: adultos, crianças e bebês vivendo com HIV, com teste tuberculínico positivo ou não, independente do grau de imunossupressão, com tratamento de antirretroviral (TARV) e grávidas. Crianças e adultos HIV negativo, em contato domiciliar com indivíduos que possuem TB ativa, também devem receber o tratamento preventivo de TB. Outros grupos importantes são os pacientes que iniciaram o tratamento anti-TNF, pacientes dialíticos, pacientes que farão transplante de órgãos ou transplante hematológico, pacientes com silicose, população carcerária, profissionais de saúde, imigrantes de países com alta carga de tuberculose, moradores de rua usuários de drogas, também devem se beneficiar do teste e tratamento de ILTB, independente do grau epidemiológico de base (BRASIL, 2020; WHO, 2018).

3.4 EPIDEMIOLOGIA

3.4.1 Tuberculose em nível global

A tuberculose é uma das doenças mais antigas que atingem a população mundial, sendo evidenciada pela desigualdade social, independente de faixa etária a qual tem impactado com altos números de morbimortalidades, que continua sendo um atual problema de saúde pública. A tuberculose está entre as 10 doenças que mais mata no mundo, com números acima de HIV/AIDS. Conforme dados da OMS, aproximadamente 10 milhões de pessoas adoeceram por tuberculose, 87% destes casos estão concentrados em 30 países onde há a mais alta carga da doença. Estima-se que anualmente 1,4 milhões de pessoas morreram de TB, dentre estes, 208.000 eram portadores do vírus HIV (WHO, 2019).

A tuberculose é em grande parte uma doença relacionada a pobreza, especialmente em comunidades com pouco acesso ao serviço de saúde. Os 30 países onde há maior incidência da TB são predominantemente de baixa e média renda. Em oito desses países, a prevalência da TB é ainda maior com uma estatística anual que varia de 5 a mais de 500 casos por cem mil habitantes, sendo 27% concentrados na Índia, 9% na China, 8% na Indonésia, 6% nas Filipinas, 6% no Paquistão, 4% na Nigéria, 4% em Bangladesh e 3% na África do Sul (FURIN; COX; PAI, 2019; WHO, 2020).

Segundo a OMS no relatório de 2019, estima-se que 10 milhões de crianças adoeceram por TB, das quais 1,1 milhão (11%) eram crianças menores de 15 anos. A doença é responsável por 205 mil mortes por ano, sendo 32 mil casos em crianças portadoras do vírus HIV. A TB em crianças e adolescentes deve ser considerada como um alerta na saúde pública, pois está relacionada a uma infecção recente pelo contato com adultos com tuberculose ativa, assim o tratamento preventivo deve ser prioritário (DODD et al., 2014; SANTOS et al., 2020; WHO, 2019).

A ILTB tem sido uma das preocupações para a erradicação da doença. Por meio de modelagem realizada pela OMS, há uma estimativa que um terço da população mundial (mais de 2 bilhões de pessoas) estão infectadas. As taxas anuais de infecção variam de 4,2% na África do Sul, 1,7% no Vietnã a 0,03% nos Estados Unidos, contudo as ferramentas atuais são insuficientes para mensurar a carga global de ILTB, portanto incerta, a qual precisa ser reavaliada. Portadores de ILTB são reservatórios de futuros transmissores da doença, os quais podem infectar até um terço de seus contatos domiciliares (CORBETT et al., 2003; GETAHUN et al., 2015).

Em 2017, OMS estimou 1 milhão de novos casos de TB em crianças menores de 14 anos, desse total apenas 55% foram notificados e diagnosticados. A falta de notificação é ainda maior (69%) em crianças menores de 5 anos. Para incidência de morte, 80% dos casos são menores de 5 anos, dos quais 96% não tiveram acesso a terapia antituberculosática (WHO, 2018).

Ao longo dos anos estratégias foram implementadas para enfrentamento contra a tuberculose. Em 2014 a OMS aprovou na Assembleia Mundial de Saúde, a chamada “*The End TB Strategy*” (pelo Fim da Tuberculose), que teve como objetivo uma proposta mais ampla no enfrentamento da doença para eliminação da epidemia até 2035. A estratégia tem como meta global três pilares:

- Pilar 1 – Cuidados e prevenção integrados e centrados no paciente

- Pilar 2 – Políticas ousadas e sistemas de apoio e suporte aos afetados pela TB
- Pilar 3 – Intensificação da inovação e da pesquisa.

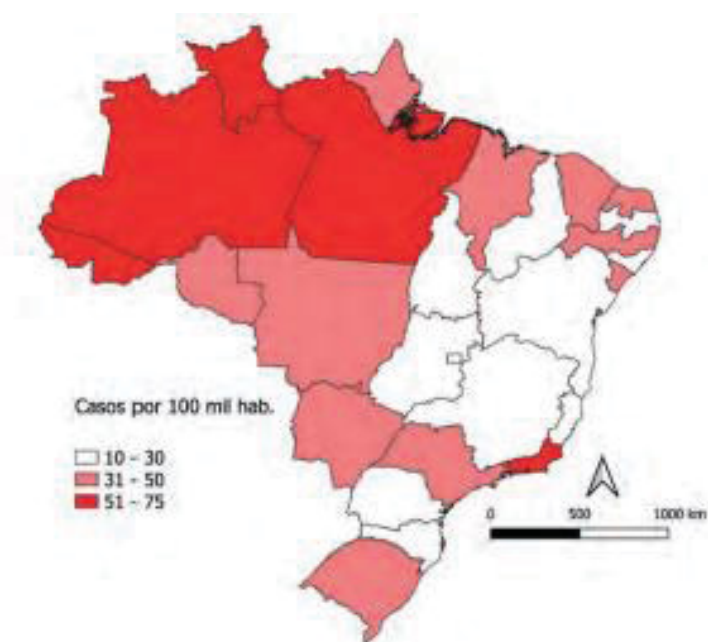
O tratamento preventivo da TB (TPT), é uma das principais formas para eliminação da TB, por este motivo deve aumentar as ações de prevenção, inovações científicas como novas tecnologias para diagnóstico precoce, terapias mais adequadas principalmente para crianças, cuidados centralizados no paciente conforme suas comorbidades, além do acesso a saúde universal, proteção social e redução da pobreza (BARREIRA, 2018; ALVES; SAAR; SANT'ANNA, 2018).

No entanto, um agravante surgiu em 2020 com a pandemia do COVID-19, a qual traz dificuldades para o trabalho na erradicação da TB. Apesar dos programas de prevenção continuarem sendo empregados, desde o início da pandemia houve uma redução significativa no número de notificações compulsórias por TB. Este resultado pode estar relacionado pela diminuição da procura aos serviços de saúde devido as medidas de proteção e isolamento social. Segundo uma modelagem realizada pela OMS, essa queda nas notificações e consequentemente queda no número de diagnósticos e tratamento, pode resultar em 400.000 mortes a mais, gerando aumento total de 1,6 para 1,8 milhões de óbitos por TB (WHO, 2020).

3.4.2 Tuberculose no Brasil

O Brasil é um país com alto índice de tuberculose, está entre os 30 países com a mais alta carga de TB no mundo. Em 2019, foram diagnosticados 73.864 novos casos de TB, o que corresponde a incidência nacional de 35,0 casos por 100 mil habitantes. Entre os anos de 2010 e 2016, foi observado uma constante tendência de queda na incidência da TB, porém estes dados não permaneceram estáveis a partir de 2017, em que se observou um aumento dos dados em relação ao período anterior. Além disso, foi constatado uma heterogeneidade importante nos índices de TB entre as unidades da federação, com uma incidência da TB acima da média nacional de 51 a 75 casos por 100 mil habitantes sendo os estados mais afetados: Rio de Janeiro, Amazônia, Pará, Roraima e Acre, conforme demonstrado na FIGURA 5 (BRASIL, 2020).

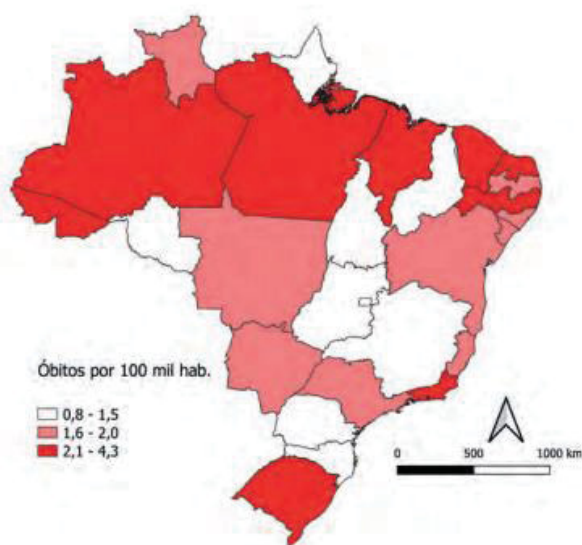
FIGURA 5 – ESTADOS BRASILEIROS COM MAIOR INCIDÊNCIA DE TB



FONTE: adaptado de (BRASIL, 2020)

O índice de mortalidade no Brasil devido à TB tem permanecido estável nos últimos anos - os dados variam de 4.400 a 4.600 mortes por ano e o coeficiente de mortalidade de 2,2 a 2,3 óbitos por 100 mil habitantes. Porém, nove dos estados brasileiros apresentaram os dados superiores à média nacional, com uma variação entre 2,1 a 4,3 óbitos por 100 mil habitantes. Os estados com maior quantidade de óbitos por TB foram: Amazonas, Rio de Janeiro, Pernambuco, Rio Grande do Sul, Pará, Maranhão, Rio Grande do Norte, Ceará e Acre, conforme demonstrado na FIGURA 6 (BRASIL, 2020).

FIGURA 6 – ESTADOS BRASILEIRO COM MAIOR INCIDÊNCIA DE MORTE POR TB

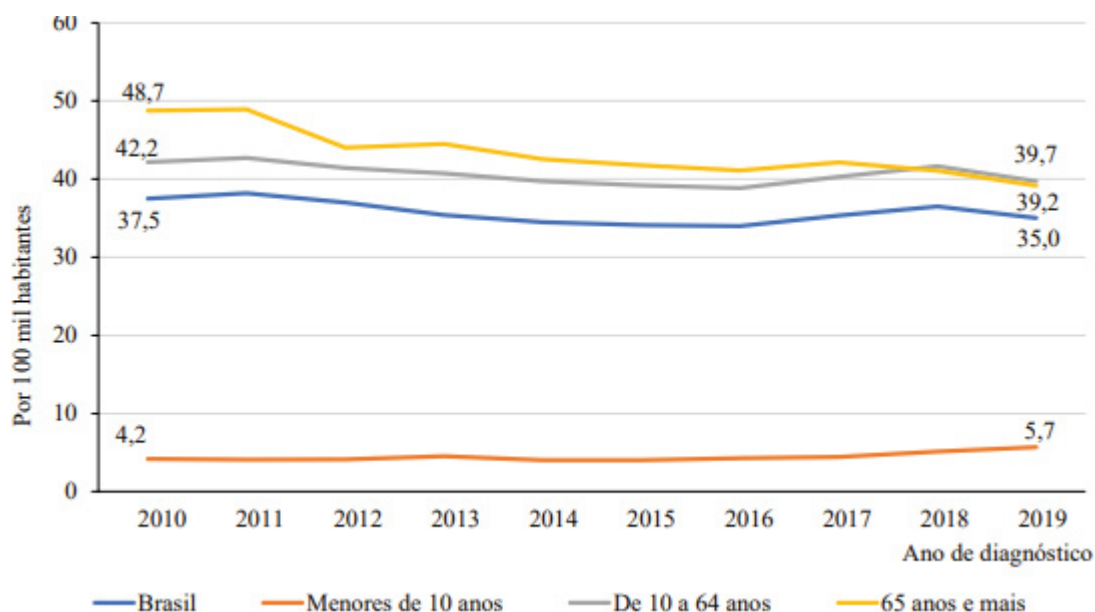


FONTE: adaptado de (BRASIL, 2020)

Além da heterogeneidade de incidência e prevalência da doença entre os estados, alguns grupos populacionais no Brasil são mais preocupantes, como nos casos de população privada de liberdade. Este grupo tem sido um desafio no controle da TB, havendo uma incidência desproporcional entre os anos de 2010 a 2019 - com um aumento de 4% para 11 % nos casos. Estes dados superam os índices de conifecção TB-HIV de 8,4%. Segundo Valença 2016, esse aumento reflete a fragilidade social do indivíduo, ambiente carcerário superlotado, com pouca ventilação, além da má nutrição, consumo de drogas, doenças associadas e um precário serviço de saúde (BRASIL, 2020; VALENÇA et al., 2016).

Outra população preocupante é a da tuberculose infantil, que permanecia estável nos últimos anos; contudo em 2017 houve um aumento significativo na porcentagem de crianças com a doença, conforme Boletim Epidemiológico de Tuberculose 2020. As crianças menores de 10 anos passaram de 4,2% de novos casos para 5,7% em 2019, conforme demonstrado na FIGURA 7. Este fato é marcado como evento sentinela, ou seja, um sinalizador ao sistema de saúde, que demonstra a existência de adultos com casos bacilíferos que não foram detectados precocemente, aumentando a disseminação da doença (VENÂNCIO; TUAN; NASCIMENTO, 2015; SANTOS; CRUZ, 2020).

FIGURA 7 – INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE POR FAIXA ETÁRIA



FONTE: (BRASIL, 2020)

Para o enfrentamento da doença, desde 2003 o Brasil considera a tuberculose prioritária na agenda política do Ministério da Saúde (MS). O Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS) dá a cobertura e o acesso universal tanto para o diagnóstico como tratamento, sendo estes ofertados gratuitamente. Como parte do esforço global para o Fim da Tuberculose, em 2017 o MS por meio da Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (CGPNCT), elaborou um plano nacional chamado de “Brasil livre da tuberculose”, com o objetivo de atingir a redução na incidência de TB para menos de 10 casos por 100 mil habitantes e para menos de 1 óbito por 100 mil habitantes até o ano de 2035. Para isso, o programa conta com a participação de gestores federais, estaduais e municipais, academia e sociedade civil. O documento traz as estratégias para acabar com a doença fortalecendo o acesso à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento da tuberculose, resultando na redução da incidência e no número de óbitos no Brasil (BARREIRA, 2018).

3.5 PREVENÇÃO

3.5.1 Vacina BCG

Atualmente existem duas formas de prevenção da TB, a vacinação e tratamento da ILTB. Após milênios da infecção pelo MTB, em 1921 foi descoberta a vacina Bacille Calmette-Guérin (BCG), por Albert Calmette e Camille Guérin no instituto Pasteur na França. Seu desenvolvimento foi a partir de uma cepa viva e atenuada de *Mycobacterium bovis*, uma subespécie relacionada do MTB, que atualmente sabe-se que a principal causa da atenuação da cepa é dada pela deleção região RD1, resultando na perda da sua virulência (FATIMA et al., 2020; LUCA; MIHAESCU, 2013).

A vacinação é uma das estratégias para redução da tuberculose. Sua aplicação se dá por via intradérmica, com inoculação de cepas atenuadas do *M. tuberculosis*, tornando o sistema imunológico preparado para combater o antígeno. A OMS recomenda a vacina BCG para todos os recém-nascidos em países onde há alta incidência da doença e a não aplicação da vacina em bebês portadores do vírus HIV ou imunossuprimidos. Por sua vez, estudos demonstram que o efeito protetor tem eficácia em 86% nos casos de tuberculose miliar e meníngea, já nos casos de tuberculose pulmonar, a eficácia está presente apenas nos primeiros anos da criança, falhando na proteção de tuberculose pulmonar em adultos. Estudos reportam a perda do efeito da vacina BCG após alguns anos (10 a 20 anos), o que resulta em uma vacina de proteção limitada (FATIMA et al., 2020; DOCKRELL; SMITH, 2017).

Atualmente, existem vários ensaios clínicos que testam a melhoria da vacina BCG, empregando diferentes e inovadoras estratégias como: a) Vacinas preventivas (antes da exposição ao MTB), geralmente em bebês; b) Vacinas preventivas pós-exposição (proteção de adolescentes e adultos com ILTB); c) Vacinas terapêuticas (administradas em pessoas infectadas pelo MTB, fazendo o uso de medicamentos antituberculosos) com o objetivo de reduzir o tempo de tratamento com drogas em pacientes com tuberculose ativa (FATIMA et al., 2020).

3.5.2 Terapia preventiva da ILTB

A ILTB é definida como um estado de resposta imunológica persistente frente à estimulação do antígeno MTB, sem evidências clínicas da tuberculose ativa. A infecção é controlada pelo sistema imunológico do hospedeiro, representado por um equilíbrio dinâmico entre o bacilo e o hospedeiro. Se o sistema imunológico do hospedeiro for dominante, a infecção continua latente, mas se houver um rebaixamento imunológico, os bacilos são reativados passando a existir a tuberculose clinicamente ativa no indivíduo (JAIN; LODHA, 2019).

A reativação do bacilo depende de alguns fatores como a virulência da bactéria, do sistema imunológico do hospedeiro, tempo de contato com pessoas infectadas e a permanência em ambientes fechados e pouco ventilados. Estima-se que um quarto da população esteja infectada com TB latente, dos quais, aproximadamente de 5 a 15% têm a reativação do bacilo nos primeiros cinco anos após a contaminação. Diante disso, há uma grande chance da população ILTB desenvolverem a doença ativa, porém de forma assintomática, sem uso do TPT, contribuindo para a disseminação da TB na comunidade (JAIN; LODHA, 2019; ORCAU; CAYLÀ; MARTÍNEZ, 2011; VAN LETH; VAN DER WERF; BORGDORFF, 2008).

Para que não ocorra a progressão da TB latente para TB ativa é fundamental que seja realizado diagnóstico precoce e a administração de terapias preventivas, para se atingir a meta estabelecida pela OMS, no Fim da tuberculose até 2035 (WHO, 2015). Os esquemas terapêuticos para ILTB são compostos de terapias com eficácia de 60 a 90% dos casos, quando realizados corretamente. São compostos de monoterapia com isoniazida, ou a combinação de drogas, por longos períodos de seis a nove meses, ou até mesmo um ano (WHO, 2014; ORCAU; CAYLÀ; MARTÍNEZ, 2011; COMSTOCK; LIVESAY; WOOLPERT, 1974).

3.6 EXAMES E DIAGNÓSTICOS

Inicialmente o paciente apresenta os sintomas clínicos da tuberculose, que são muito fáceis de confundir como cansaço físico e tabagismo excessivo, ou até mesmo assintomáticos. Os primeiros sinais e sintomas observados são tosse seca ou produtiva por mais de três semanas, febre, suores noturnos, mal estar, fraqueza, emagrecimento e

dores de cabeça. Com a progressão da doença, são observados sintomas pulmonares de caseificação necrótica e liquefação em que o paciente apresenta dor no peito, tosse persistente com expectoração de sangue. Na presença da falta de ar, a doença já se encontra em estágio avançado com indicação de comprometimento amplo do pulmão e do parênquima (JAIN et al., 2017).

Contudo a confirmação da doença pode ser realizada de várias maneiras. Os testes bacteriológicos são diagnósticos de TB “padrão ouro”. Quando positivados, confirmam o diagnóstico de TB ativa e usados no monitoramento do tratamento de TB. Os principais testes para o diagnóstico da TB e LTB estão descritos a seguir:

3.6.1 Radiografia de tórax

É muito utilizada ainda nos dias de hoje, por ser um método sensível e barato. Através deste exame é possível identificar infiltrações ou cavitações presentes nos lobos superiores e no segmento apical inferior dos pulmões. Por sua vez, apesar das imagens sejam sugestivas para TB, o diagnóstico da doença não é conclusivo, mas pode ser usado como método de descarte para doença (CAMINERO JA., 2011).

3.6.2 Microscopia ou baciloscopia direta

Na tuberculose, a baciloscopia é realizada em duas situações: para pacientes que apresentem sintomas respiratórios como tosse e expectoração, por um período maior que três semanas e também para o acompanhamento da eficácia do tratamento, devido a diminuição ou negatização dos bacilos. O exame consiste em analisar amostra fresca de escarro em microscópico, para pesquisa do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), pela coloração de Ziehl Neelsen. Um método rápido e de baixo custo, mas com pouca sensibilidade (25 a 65%) comparado com a cultura (BRASIL., 2001; CAMINERO JA., 2011).

O escarro da manhã recém expectorado é a melhor amostra tanto para baciloscopia como na cultura do MTB. Se amostra ficar muito tempo aguardando análise, corre o risco de haver uma sobreposição e contaminação com microorganismos provenientes da boca. Se o paciente não consegue expectorar espontaneamente, a coleta pode ser induzida com inalação de solução salina por 5 a 15 minutos para

estimular a expectoração do material. Se ainda não for possível, a coleta é realizada por aspirado gástrico para a coleta do escarro deglutido, ou ainda, pode ser realizada a broncoscopia (LEE et al., 1996; WALLACE et al., 1981).

3.6.3 Cultura

O exame de cultura é realizado através da semeadura da amostra fresca de escarro em meios de cultura específicos para micobactérias. É um método sensível, considerado “padrão ouro”, que permite a identificação da espécie isolada e detectar a sensibilidade/resistência dos isolados de MTB às drogas utilizadas no tratamento da tuberculose (BRASIL, 2001).

3.6.4 Método molecular

É um teste rápido (duas horas), automatizado baseado na detecção de DNA em tempo real, chamado (GeneXpert®). Detecta a presença do MTB, bem como a resistência ao tratamento antituberculose (CAMINERO LUNA, 2016; CAMINERO JA., 2011). É mais sensível que o teste de baciloscopia com especificidade de 99% em comparação a cultura “padrão ouro”, e 95% em relação a sensibilidade, em detectar bactéria resistente ou não a medicamentos antituberculosos. Atualmente a OMS recomenda o (GeneXpert®) como teste de diagnóstico inicial antes da baciloscopia recomendada para pacientes com suspeita da TB paucibacilares (ausência de bacilo), característica comum em crianças, portadores de HIV e para pacientes resistentes a medicamentos antituberculosos (CAMINERO LUNA, 2016).

3.6.5 Teste Tuberculina ou Mantoux

Também conhecida como Prova Tuberculínica (PT), esta é utilizada para o diagnóstico de ILTB em crianças e adultos, como também no diagnóstico de tuberculose positiva na infância. Consiste na reação de hipersensibilidade da cutânea após a aplicação intradérmica do derivado proteico purificado do bacilo (BRASIL, 2011). Essa hipersensibilidade ocorre após contato com MTB. Contudo, o teste pode ter interferência quando recentemente aplicada a vacina BCG, porém não há sensibilização de pessoas

não infectadas (LUNA, 2003). O resultado é realizado através da leitura da prova tuberculínica após 48 a 72 horas da inoculação, podendo ser estendida para 96 horas. Se positivo, ocorre uma reação antígeno-anticorpo, produzindo induração palpável no local ≥ 5 mm (DIAS et al., 2014; BRASIL, 2011).

3.6.6 Teste interferon gamma

O interferon gamma release assay (IGRA) é um teste usado para identificar indivíduos com ILTB. Este teste quantifica a liberação de citocinas liberadas pelos linfócitos T de memória INF- γ , através de um teste imunoenzimático (ELISA). O teste é composto por antígeno purificado do MTB que fica aderido aos poços de uma microplaca de poliestireno, e em seguida é acondiciona uma amostra de sangue total em contato com antígeno nesta placa. Se o resultado for positivo, ocorre a reação antígeno anticorpo. O método IGRA tem elevada especificidade e não sofre influência se paciente foi previamente vacinado como ocorra na prova tuberculina. A desvantagem do IGRA, são os custos elevados e laboratórios bem equipados para o devido manuseio da amostra (SANTOS; SILVA; MELLO, 2020).

3.6.7 Testes usados para ILTB em crianças

Na pediatria, o diagnóstico é um grande desafio, pois o método “padrão ouro” utilizado em adultos (cultura de escarro), em crianças este teste é muito limitado, devido a doença se apresentar de forma abacilífera para este público. No entanto, o rendimento bacteriológico pode aumentar quando a doença estiver mais avançada ou em crianças maiores de 10 anos (MARAIS et al., 2005). Em crianças pequenas incapazes de expectorar, a coleta pode ser realizada com aspirado gástrico, ou com associação de lavagem broncoalveolar com fibrobroncoscopia, porém esse método nem sempre está disponível nas áreas endêmicas. Assim, devido à dificuldade do diagnóstico, este é realizado pela confirmação de três fatores: 1) convivência familiar de adultos com TB ativa, 2) positividade do teste tuberculínico (TST) e 3) radiografia de tórax (RT) sugestiva de TB (SINGH M, MOOSA NV, KUMAR L, 2000; MARAIS et al., 2005).

Os testes atualmente disponíveis são indiretos e requerem que o hospedeiro monte uma resposta imunológica para uma resposta adequada, sendo que o resultado

positivo, não pode afirmar que indivíduo progredirá para TB ativa. Por sua vez, o resultado negativo não exclui a infecção pelo MTB, devido a possibilidade de um teste falso-negativo como resultado, como é o caso que ocorrem em crianças que foram recentemente infectadas. Diante dessas incertezas, os gestores de saúde devem avaliar se é melhor esperar por um resultado de teste ou já iniciar a uma TPT, ponderando os riscos e os benefícios ao paciente (WHO, 2020).

3.7 TRATAMENTO

3.7.1 Tratamento preventivo da tuberculose

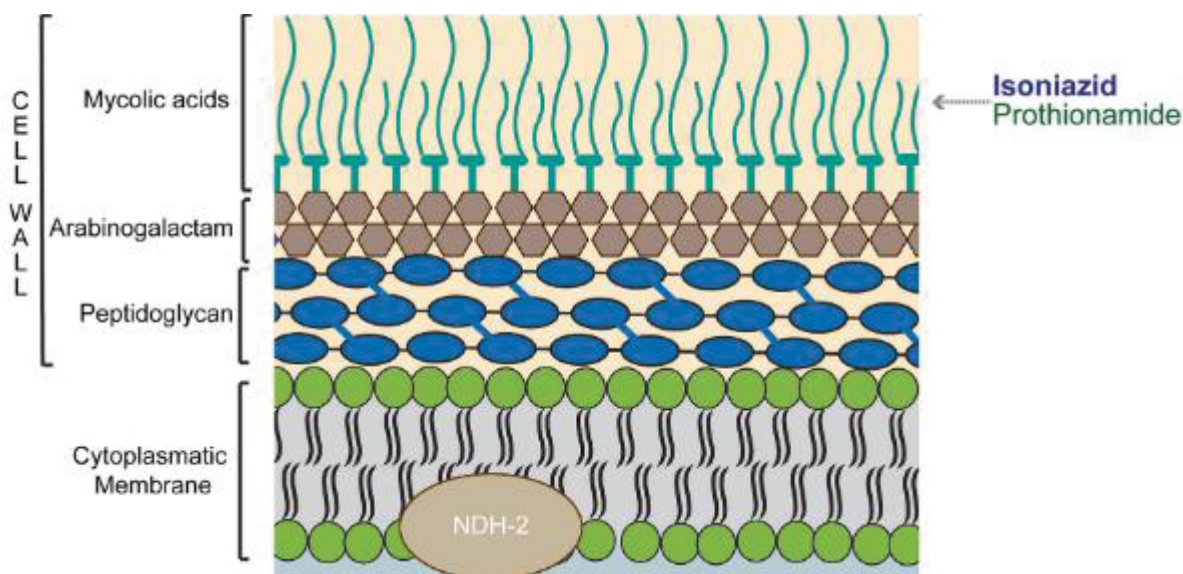
Segundo a OMS, o tratamento preventivo de TB é uma ferramenta essencial para o alcance das metas estabelecidas na Estratégia pelo Fim da Tuberculose e evitar o adoecimento de populações mais suscetíveis (WHO, 2015). Porém, o tratamento preventivo não pode ser simplesmente distribuído a toda população, pois o uso indiscriminado de antimicrobianos podem acarretar danos ou riscos ao paciente, resistência bacteriana, além de gerar maiores custos a saúde. Por isso, a TPT deve ser direcionada a população que tem maior risco ou vulnerabilidade na progressão da tuberculose ativa, como pessoas vivendo com HIV, diabetes mellitus, população privada de liberdade, de baixa renda e crianças que convivem com adultos com TB ativa. Além destes, outros fatores devem ser considerados como a epidemiologia e o índice de transmissão de TB dentro do país (WHO, 2020; MENZIES; VISSANDJEE; AMYOT, 1992).

Uma população preocupante são as crianças, pois a tuberculose infantil deve ser considerada como um evento sentinela, ela representa a transmissão recente do MTB e a falha no controle da doença. As crianças que não forem tratadas passam a ser reservatórios do bacilo para que no futuro desenvolvam a doença e continue a disseminação. A progressão da doença é maior após o primeiro ano da infecção, sendo de 43% na infância, 24% em crianças de 1 a 5 anos e 15% em adolescentes, quando comparado a adultos que o risco é de 5% a 10 %. Desta forma, o tratamento preventivo torna-se essencial para reduzir a incidência de TB na infância. Para isso a OMS, juntamente com MS no Brasil, recomenda a administração de dois principais

antibacterianos (ATB): isoniazida e as rifamicinas (CARVALHO et al., 2018; WHO, 2020; BRASIL, 2011).

A INH é indicada para o tratamento preventivo de todas as formas de tuberculose pulmonares, causadas por cepas do bacilo da tuberculose sensíveis à INH. A INH (hidrazida do ácido isonicotínico) é um pró-farmaco metabolizado em humanos pelas isoformas de NAT2 originando seu principal metabólito N-acetil isoniazida. A INH difunde no micoplasma onde é convertido por KatG (oxidase/peroxidase) que dá origem ao radical nicotinoil, que interagem com NAD^+ e NADP^+ micobacterianos para produzir adutos. Estes fazem a inibição de enzimas importantes para a síntese do ácido micólico, um componente essencial na parede celular micobacteriana, levando a morte celular da bactéria. Outros adutos, inibem a diidofolato redutase bacteriana, impedindo a síntese de ácidos nucleicos, conforme demonstrado na FIGURA 8 abaixo (Goodman, 2014; Argyrou e cols, 2006).

FIGURA 8 – LOCAL DE AÇÃO DA ISONIAZIDA

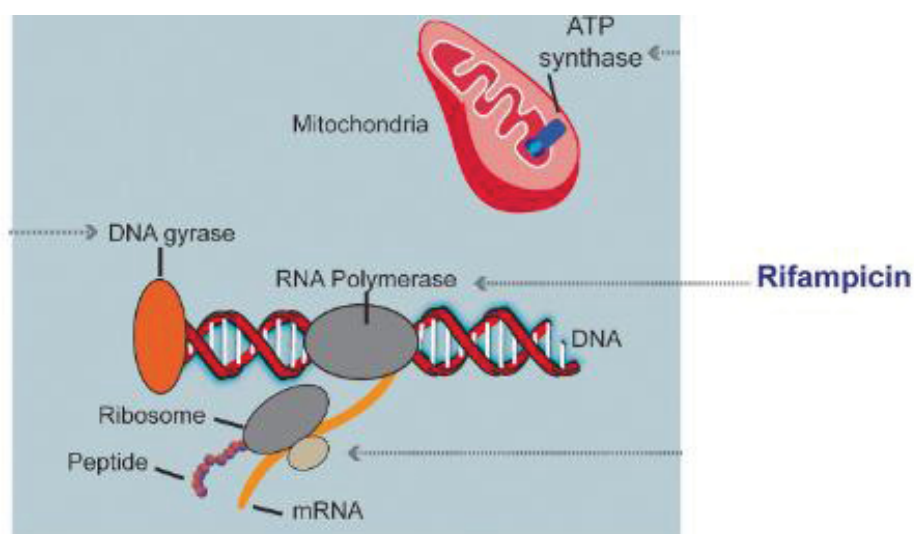


FONTE: adaptado de (GROTZ et al., 2018)

As rifamicinas são antibióticos macrocíclicos, compostos por um grupo naftol-hidroquinona cromofórico e uma longa cadeia alifática, com um grupo acetil no carbono 25. A rifampentina e a rifabutina são derivados da rifampicina, conforme a estrutura representada na FIGURA 9. O mecanismo de ação das rifamicinas é exemplificado pela ação da rifampicina contra o MTB. A rifampicina penetra nos bacilos de forma de

concentração dependente, atingindo o equilíbrio em 15 minutos. Sua ação consiste na inibição da biossíntese do RNA bacteriano ao inibir fortemente a subunidade beta da RNA-polimerase dependente de DNA, para formar um complexo fármaco-enzima estável. A ligação do fármaco impede a formação da cadeia na síntese de RNA (FIGURA 9) (Goodman,2014; Gumbo e cols., 2007).

FIGURA 9 – LOCAL DE AÇÃO DAS RIFAMPICINAS



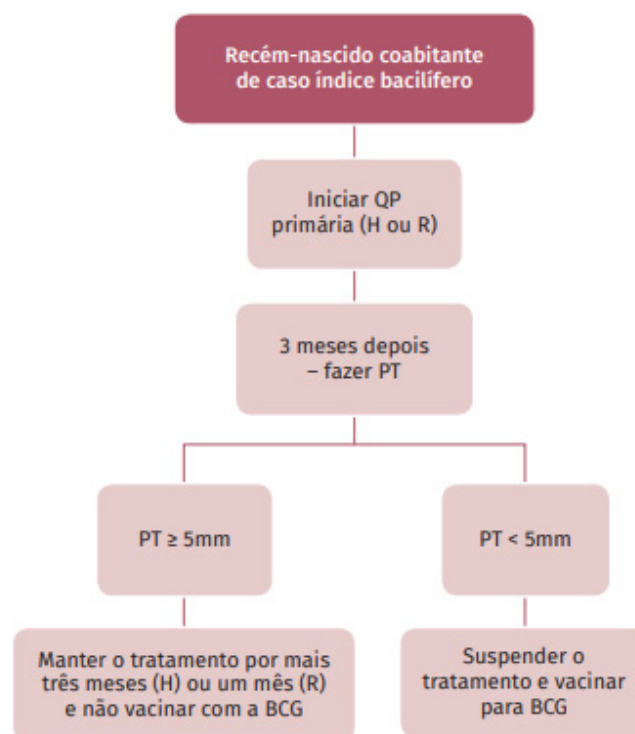
FONTE: adaptado de (GROTZ et al., 2018)

No Brasil, são recomendados dois esquemas terapêuticos para ILTB: INZ e rifampicina. As doses são calculadas de acordo com peso corporal e a idade da criança. O tratamento de primeira escolha é a administração de isoniazida. Em crianças < 10 anos de idade, é recomendado o uso de INZ 10 mg/kg/dia, com dose máxima de 300 mg/dia. Em crianças ≥ 10 anos de idade, a dose de INZ é de 5 a 10 mg/kg/dia, com dose máxima de 300 mg/dia. O tempo de tratamento é de 6 a 9 meses, podendo ser estendido de 9 a 12 meses, sendo o mais importante o número de doses tomadas (270 doses) e não somente o tempo de tratamento. No regime com rifampicina, crianças < 10 anos de idade, é recomendado a dose de 10 a 20 mg/kg/dia, com dose máxima de 600 mg/dia. Em crianças ≥ 10 anos de idade, a dose é de 10 mg/kg/dia, com dose máxima de 600 mg/dia. O tempo do tratamento é de 4 meses, podendo ser prolongar até 6 meses; e assim como no tratamento com isoniazida, o mais importante é número de doses (120 doses), não apenas o tempo de tratamento. (BRASIL, 2019).

O tratamento preventivo para os recém-nascidos (RN), em contato com adultos bacilíferos, é preconizado o uso de INH por três meses e no término do tratamento deve ser realizada a PT. Se o resultado na pele for enduração $> 5\text{mm}$, a INH deve ser mantida por mais três meses, totalizando seis meses de TPT. Para este caso o RN não deve ser vacinado com BCG, pois o corpo já criou anticorpos contra o MTB. Por sua vez, se o resultado da PT $< 5\text{mm}$, deve-se interromper o tratamento com isoniazida e realizar vacina BCG. Em caso de o RN ser inadvertidamente vacinado, é recomendado TPT com seis meses de INH FIGURA 10 (BRASIL, 2019; WHO, 2014; MENZIES, VISSANDJEE, AMYOT, 1992).

A rifampicina vem sendo uma escolha para o tratamento da ILTB, tanto pela facilidade de administração em suspensão pediátrica, como também o menor tempo de tratamento. A rifampicina deve ser administrada por três meses e em seguida aplicar a PT, se a enduração for $\geq 5\text{ mm}$ a rifampicina deve ser mantida por mais um mês. Caso a enduração $< 5\text{mm}$, deve-se suspender a rifampicina e vacinar com BCG, conforme FIGURA 10 (BRASIL, 2019; MENZIES, VISSANDJEE, AMYOT, 1992).

FIGURA 10 – FLUXOGRAMA DA TERAPIA PREVENTIVA DE TB EM RECÉM-NASCIDOS



Fonte: adaptado de BRASIL (Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2019)

Abreviações – H: isoniazida, R: rifampicina, PT: prova tuberculínica, BCG: Bacilo Calmette Guerin, QP: quimioprofilaxia primária.

Estudos demonstram que o uso da INH na prevenção é capaz de reduzir o risco em 60 a 90%, conforme a duração e adesão à terapia, porém é um tratamento longo que leva a falta de adesão a terapia. Em junho de 2020, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias ao Sistema Único de Saúde (CONITEC), autorizou a incorporação da associação de duas drogas isoniazida com rifapentina, para o tratamento da tuberculose latente no Brasil. O tempo de tratamento é menor, apenas três meses e administrado uma vez por semana. A dose é determinada de acordo com o peso corpóreo. Para crianças de 2 a 11 anos de idade, a dose de rifapentina é de 25mg/kg e para maiores de 12 anos a dose é de 15mg/kg, com dose máxima de 900 mg de rifapentina semanal, o que pode melhorar na adesão do tratamento e diminuir os casos de progressão para doença ativa no futuro (BRASIL, 2020).

Até março de 2020, a OMS preconizava o uso da terapia para ILTB, o uso apenas da isoniazida ou rifampicina, ou na associação destas duas drogas. Contudo após essa data, a OMS incorporou para o esquema terapêutico a associação de drogas de isoniazida com rifapentina, em tomadas semanais por três meses TABELA 01. (WHO, 2020).

TABELA 01 – TERAPIAS PREVENTIVA DE TUBERCULOSE

Regimes:	Dose por Regime:	Dose Máxima
Isoniazida (6 ou 9 meses)	≥ 10 anos: 5mg/kg/dia < 10 anos: 10 mg/kg/dia (intervalo, 7–15 mg)	300 mg/kg/dia 300 mg/kg/dia
Rifampicina (4 meses)	≥ 10 anos: 10 mg/kg/dia < 10 anos: 15 mg/kg/dia (intervalo, 10–20 mg)	600 mg/kg/dia 600 mg/kg/dia
Rifampicina + Isoniazida (3 meses)	Isoniazida: ≥ 10 anos: 5 mg/kg/dia < 10 anos: 10 mg/kg/dia (intervalo, 7–15 mg) Rifampicina: ≥ 10 anos: 10 mg/kg/dia < 10 anos: 15 mg/kg/dia (intervalo, 10–20 mg)	
Rifapentina + Isoniazida (Semanal) (3 meses/12doses)	Idade entre 2 – 14 anos: Isoniazida 100 mg Rifapentina 150 mg > 14 anos: Isoniazida 300mg Rifapentina 150mg	

FONTE: adaptado do WHO (WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment 2020)

A indicação para que a criança inicie tratamento para ILTB depende do resultado da PT ou do IGRA, da idade, da probabilidade ILTB (contato com adultos com TB ativa) e do risco de adoecimento. A OMS indica o uso de terapia em crianças se PT $\geq$ 5mm ou IGRA positivo, independentemente do tempo decorrido da vacinação por BCG. O efeito da BCG sobre a prova tuberculínica diminui com tempo, principalmente se a vacina foi realizada antes da criança completar um ano de idade, sendo este um fator determinante para o efeito da prova tuberculínica. Assim, se a criança foi vacinada até um ano de vida e não foi mais revacinado e o seu resultado da PT $\geq$ 5mm, este deve ser interpretado como infecção latente por TB, iniciando o tratamento preventivo (STARKE et al., 2014; WHO, 2019; WHO, 2020).

O teste IGRAS, não é recomendado para crianças abaixo de dois anos de idade, devido a imprecisão dos resultados principalmente se estiver em condições imunossupressoras. Para as crianças com morbidades como HIV, que irão fazer transplante de órgãos ou iniciarão o uso da terapia imunossupressora, deverão fazer PT, ainda que não tenham contato prévio com tuberculose. Se o resultado da PT apresentar endureção da pele $\geq$ 5mm, considera-se o paciente infectado pelo MTB com início imediato para TPT. (STARKE et al., 2014; WHO, 2020; GETAHUN et al., 2015).

Atualmente a terapia preventiva é a principal forma de controlar a propagação da TB, principalmente nos casos de ILTB, para que no futuro o paciente não seja um disseminador da doença. Mas, devido a imprecisão do diagnóstico para ILTB, crianças são submetidas a altas doses de antimicrobianos por longo tempo. Para reduzir a exposição farmacológica, existem estudos em andamento para identificar se paciente obteve a cura natural da ILTB, ou se as bactérias continuam replicantes (vivas). Estes são realizados através da citometria de fluxo multiparamétrica que é capaz de constatar a expressão de diferentes citocinas coexpressas por células T CD4+ multifuncionais. De acordo com a citocina expressa, é possível distinguir entre as células replicantes (vivas) ou ausência de infecção, o que permitirá melhor direcionamento para o tratamento de ILTB de maneira eficiente (CACCAMO et al., 2010; SALGAME et al., 2015).

3.8 ADESÃO AO TRATAMENTO

A adesão ao esquema terapêutico TPT é um grande desafio e essencial para que haja o sucesso do tratamento da ILTB. A terapia preventiva tem resultados muito

promissores, evitando que o indivíduo desenvolva a doença da TB ativa, diminuindo o número de internações e contribuindo para o fim da doença. Por sua vez, para que os benefícios da terapia preventiva sejam constatados se faz necessária uma boa adesão à terapia por parte do paciente.

A eficácia da terapia depende do processo interativo entre a equipe de saúde e o paciente, em caso de crianças da família ou cuidadores, além de alguns fatores como a educação ao paciente sobre a importância do tratamento correto, diagnósticos precoces e aplicação do esquema terapêutico próprio para ILTB, evitando a resistência bacteriana do hospedeiro (BERALDO A ALINE, 2017).

Uma boa adesão ao tratamento é definida pela conduta do paciente em seguir corretamente as prescrições médicas no que se refere a posologia e ao tempo de tratamento. Estudos demonstram que a cura está relacionada em mais de 80% no uso correto da terapia preventiva. Porém, fatores individuais relacionados a cada paciente podem levar ao abandono da terapia como: o alívio dos sintomas no início da terapia (em caso de TB ativa), reações adversas ou efeitos colaterais, problemas familiares que levam os cuidadores a se desmotivarem na continuação do tratamento (BERALDO A ALINE, 2017).

Nessa perspectiva, o acolhimento pela equipe de saúde e rede social de apoio com uma abordagem singular para cada paciente, fornecendo orientações, ajuste do esquema terapêutico de acordo com a individualidade e estilo de vida do indivíduo, esclarecimentos da importância do tratamento e suporte social. Para isso, a OMS criou em 2014 uma estratégia específica para evitar a falta de adesão ao tratamento, que foi adotado pelo MS no Brasil, chamado de tratamento diretamente observado (TOD). De acordo com a recomendação da OMS, a tomada da medicação supervisionada possibilita que o profissional de saúde verifique as condições de vulnerabilidade do paciente assim como garantir seu uso da terapia de maneira, evitando o adoecimento por TB, a resistência bacteriana e aumentar a probabilidade de cura (WHO, 2014b).

3.9 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS (MBE)

O progressivo aumento na quantidade de estudos publicados na área da saúde gera um grande desafio aos profissionais e pesquisadores desse ramo em se manterem atualizados sobre a melhor terapia a ser administrada em cada cenário. Essa

atualização não acontece na mesma velocidade que esses estudos são publicados, assim, se faz necessário a realização da síntese desses trabalhos, facilitando acesso à informação de qualidade e robusta por parte dos gestores de saúde. Diante deste cenário, surgiu a Medicina Baseada em Evidências (MBE) – atualmente referida como Saúde Baseada em Evidências, que visa reunir as evidências produzidas na pesquisa científica com a prática clínica e preferências do paciente (MAGNO CORDEIRO et al., 2007; EL DIB, 2007; GOVINDARAJAN e NARAYANASWAMI, 2018).

A MBE pode ser definida como o uso consciencioso, explícito e judicioso das melhores evidências científicas para a tomada de decisões à prática clínica. Esta utiliza ferramentas da epidemiologia clínica, da estatística, da metodologia científica e da informática para agrupar e sintetizar as melhores informações científicas disponíveis em toda a literatura, para melhor tomada de decisão (MAGNO CORDEIRO et al., 2007; LOPES, 2000).

Dentre estes métodos está a revisão sistemática que é uma ferramenta para reunião e síntese de informações encontradas na literatura científica, cujo objetivo é avaliar criticamente um conjunto de dados simultaneamente e desfechos clínicos que envolvem a eficácia e segurança de um determinado medicamento. A revisão sistemática é utilizada em várias áreas como na Medicina ou Biologia para obter resultados científicos das múltiplas intervenções usadas na saúde (KHAN et al., 2003; ATALLAH'; CASTRO, 1998).

As revisões tradicionais são muito diferentes das revisões sistemáticas em vários aspectos. A revisão narrativa não utiliza critérios explícitos e sistemáticos para a busca na literatura, não há necessidade de esgotar as bases de informações, nem possui metodologia de seleção pré-estabelecida, focando apenas num subconjunto de estudos em determinada vertente o que leva a análise crítica pessoal do autor. Assim, as revisões narrativas são apenas adequadas para fundamentação teórica de trabalhos, de caráter informativo e que podem apresentar viés de seleção (KHAN et al., 2003a; MATTOS, 2015; BERWANGER et al., 2007a). Já a revisão sistemática é uma síntese rigorosa de todos os estudos relacionados sobre determinado assunto, com objetivo de identificar, avaliar e sintetizar as informações disponíveis na literatura e apresentá-las de forma mais acessível. Ainda, caso seja adequado, as revisões sistemáticas podem ou não incluir métodos estatísticos para analisar e resumir os dados coletados nos estudos de acordo com a pergunta científica. Esse método estatístico é chamado de meta-

análise (CROWTHER; LIM; CROWTHER, 2010; RIERA, ABREU e CICONELLI, 2006; HIGGINS e GREEN, 2011; STEIMBACH, 2016).

A meta-análise, corresponde a análise estatística do agrupamento dos dados encontrados na revisão sistemática. Esses resultados são combinados independentemente e sintetizados por meios estatísticos produzindo uma única estimativa de uma intervenção quantitativa. Por tanto, a meta-análise aumenta a capacidade do poder estatístico das revisões sistemáticas, consegue identificar se existem possíveis diferenças (heterogeneidade) entres os estudos selecionados, reduzindo o intervalo de confiança, demonstrando maior qualidade quando comparado a estudos individuais e de fácil entendimento (EL DIB, 2007; MOHER et al., 2009; UMAN, 2011).

De forma mais detalhada, a revisão sistemática é um método de pesquisa, considerado como secundário, que utiliza estudos primários, já publicados, como fonte de dados sobre um tema estabelecido, buscando responder uma pergunta de pesquisa específica. As revisões sistemáticas são desenvolvidas para serem metódicas, compreensíveis e aptas a serem replicadas (SAMPAIO e MANCINI, 2007; GALVÃO e PEREIRA, 2014). A pesquisa na literatura deve ser muito bem planejada, realizada por métodos sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos elegidos através de uma pergunta específica formulada pelo pesquisador (ROEVER, 2017; GALVÃO e PEREIRA, 2014).

A definição da pergunta é crucial na elaboração da revisão sistemática, esta deve conter alguns pontos fundamentais que norteará a revisão sistemática. A pergunta define quais estudos são incluídos ou excluídos, qual é estratégia de busca para estes estudos, e quais os dados que serão coletados, analisados e sintetizados. Além disso, uma pergunta bem elaborada reduz o risco de erros sistemáticos e tendenciosidade, ou seja, vieses (RIERA, ABREU e CICONELLI, 2006; GALVÃO e PEREIRA, 2014; GALVÃO; GOMES PEREIRA, 2004). Alguns itens são fundamentais na formulação da questão, e estes irão nortear a revisão sistemática como: qual clínica ou doença que será investigada, quais intervenções serão avaliadas, qual o grupo-controle será o comparador, população que será analisada e quais os desfechos pesquisados (EL DIB, 2007).

Para a elaboração da pergunta científica utiliza-se acrônimos que orientem esse processo, como por exemplo o PICOS. Neste acrônimo, P está atribuído aos pacientes,

ou, população a ser estudada, I se refere à intervenção ou tratamento analisado, C se refere ao controle ou grupo comparador, O é relacionado ao desfecho clínico, (do inglês *outcomes*) e S refere ao desenho do estudo (do inglês *study design*) (HIGGINS et al., 2003; KHAN et al., 2003b; DE SOUSA; RIBEIRO, 2009).

De acordo com a Colaboração Cochrane, a revisão sistemática deve ser conduzida por uma metodologia específica seguindo sete passos demonstrados a seguir:

1) Formulação da pergunta científica: é um ponto crucial na pesquisa, pois se for pergunta muito fechada, o que pode limitar o número de estudos e restringir informações relevantes. Se a pergunta for ampla demais, pode gerar resultados inconclusivos.

2) Identificação e seleção dos estudos: realizada através da elaboração de uma estratégia de busca dos estudos relevantes, com base no acrônimo PICOS. A pesquisa deve ser feita no mínimo em duas bases de dados eletrônicas, verificar as referências dos artigos selecionados, solicitar estudos de especialistas, pesquisa manual em revistas mais pertinentes e anais de eventos científicos.

3) Avaliação crítica dos estudos: aplicação de escalas de avaliação da qualidade do estudo. Para isso foram desenvolvidas ferramentas que auxiliam nesse processo. Deve-se escolher o método que se adapta ao tipo de revisão conduzida. Como por exemplo, utiliza-se Cochrane *risk of bias tool* para ECRs, e para estudos não ECRs a ferramenta usada *Newcastle Ottawa Scale* (WELLS, 1955).

4) Extração dos dados: o processo envolve a coleta dos dados mais importantes do estudo, incluindo uma avaliação descritiva, os métodos utilizados, tipos de participantes, desenho do estudo e desfecho encontrado, que proporcionem uma análise comparativa ou não dos estudos.

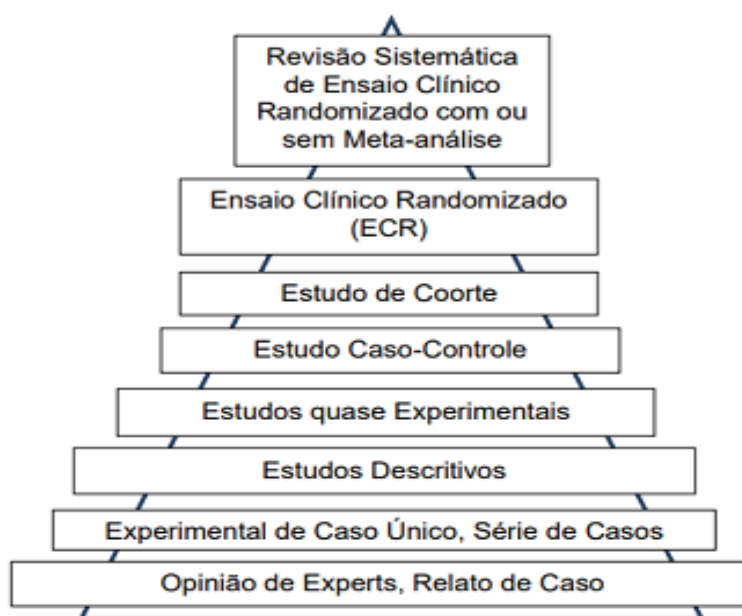
5) Análise e apresentação dos dados: baseia-se na maneira em que os dados são apresentados (gráfica e numérica).

6) Interpretação dos resultados: por meio dos dados coletados, faz a comparação e similaridade dos estudos, determina a força da evidência encontrada, a aplicabilidade dos resultados, informações sobre o custo e a prática corrente que sejam relevantes, e a determinação dos riscos e benefícios.

7) Aprimoramento e atualização da revisão.

De acordo com a Colaboração Cochrane, as revisões sistemáticas e as meta-análise são classificadas com maior nível de evidência científica FIGURA 11, pois proporcionam maior credibilidade aos resultados, sendo consideradas como à melhor fonte informação sobre o efeito de estratégias terapêuticas a ser utilizada na medicina baseada em evidências. Já os estudos primários que apresentam a opinião de especialistas ou relatos de casos encontram-se no degrau mais baixo da pirâmide por não ter o poder de confirmar com precisão os dados obtidos e em que contexto o levaram a estas observações, conforme demonstrado na FIGURA 11 (BURNS; ROHRICH; CHUNG, 2011; KORETZ, 2019).

FIGURA 11 - HIERARQUIA DA EVIDÊNCIA



FONTE: Sampaio, 2007

Para apresentação dos resultados de uma meta-análise, é necessário conhecer alguns métodos estatísticos e possíveis modelos que possam ser usados para interpretação dos dados, incluindo: parâmetro clínico epidemiológico, características dos dados (binários ou dicotômicos (sim/não, presente/ ausente), ou contínuos (peso, frequência cardíaca e outros). Para as variáveis dicotômicas, estas podem ser combinadas em medidas de efeito como razão de chance (*odds ratio* - OR), risco relativo (RR), diferença de risco, taxa de incidência e número necessário para tratar (NNT). As variáveis OR e RR medem se a intervenção foi eficaz ou não, enquanto a NNT informa o impacto clínico que a intervenção obteve. Já os dados contínuos podem ser apresentados através das médias entre os grupos e diferença de médias, por exemplo (HIGGINS et al., 2003).

A apresentação do resultado da meta-análise convencionais ou tradicionais (*pairwise*) geralmente é realizada por meio do gráfico floresta (*forest plot*) onde são sumarizadas as informações de cada estudo, bem como sua contribuição e respectivos efeitos. Cada estudo é representado por um quadrado, em que sua área, demonstra o peso que lhe é atribuído. No eixo x, encontram-se as linhas horizontais, que configuram a avaliação dos estudos realizados por meio de medida de efeito acompanhada de seu intervalo de confiança IC (95%). Quanto menor o IC, mais precisos são os resultados desse estudo e quanto maior o quadrado, maior é seu valor percentual. O eixo y, é composta pela linha vertical, chamada de linha de nulidade, com valor igual a 1 em desfechos dicotômicos/binários que tem como indicativo o efeito nulidade. Quando o IC toca ou ultrapassa a linha de nulidade, significa que o resultado não é estatisticamente significativo ($p < 0,05$), não havendo diferença no efeito do tratamento entre os grupos avaliados (p. ex. intervenção vs. controle). Na última linha temos o resultado da meta-análise que é representada por um diamante (efeito global), este é referente a combinação dos efeitos dos tratamentos para cada estudo (BERWANGER et al., 2007b; KHAN et al., 2003b; KORETZ, 2019).

As revisões sistemáticas e meta-análise fornecem evidências científicas confiáveis, mas isso só ocorre quando os resultados dos estudos primários mostram efeitos clinicamente importantes de mesma magnitude, o que não acontece quando o estudo tem resultados divergentes e de conclusões não claras. Para verificar a consistência desses estudos, as meta-análises fazem uso do teste de heterogeneidade, o qual elucida se existem diferenças entre os estudos incluídos na análise

(heterogeneidade), ou, existindo variações, se estas são compatíveis (homogeneidade). O estudo tem maior poder estatístico quando o resultado é homogêneo, (estudos com maior população e maior efeito da intervenção), para estes utiliza-se os métodos fixos que supõem que todos os estudos resultam no mesmo efeito. Por sua vez, nos estudos com resultados heterogêneos, utiliza-se o modelo de efeito-aleatórios (ou randômico), distribuindo o peso de maneira uniforme, com a valorização dos estudos menores, aplicando um IC mais amplo (BERWANGER et al., 2007b; HIGGINS et al., 2003; LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997). Adicionalmente, o índice I^2 é preferível como teste de heterogeneidade ao avaliar o grau de inconsistência entre estudos em uma meta-análise. Seu resultado indica o percentual da variação do resultado entre os estudos, que ultrapassa o efeito do acaso. Os valores de I^2 variam entre 0% e 100%. O valor de 0% significa que não há heterogeneidade alguma entre os tratamentos no desfecho, e valores maiores indicam a presença. Uma categorização dos resultados de I^2 foi atribuída de alto, moderado e baixo de 75%, 50% e 25%, respectivamente, considerando que os estudos possuem certas diferenças entre si, devendo ser avaliados (HIGGINS et al., 2003; KORETZ, 2019).

Por fim, análises de sensibilidade ou subgrupo podem ser conduzidas em uma meta-análise. Estas avaliam a manutenção do resultado original (grau de confiança dos resultados) em cenários diferentes – seja pela exclusão hipotética de estudos com alta heterogeneidade ou pela categorização da população (p. ex. subgrupo de pacientes de acordo com a idade, sexo, comorbidades, região do mundo). Se não houver uma mudança significativa com a realização destas sub-análises, o resultado da meta-análise pode ser considerado confiável (DONG et al., 2015).

3.9.1 Meta-análise de Múltiplos Tratamentos (meta-análise em rede)

Revisões sistemáticas de ECR, com ou sem meta-análise são consideradas como a melhor forma de evidência para informar a melhor terapia para determinada doença, sendo muito usada na prática clínica. A meta-análise sintetiza o resultado de vários ECR que abordam a mesma questão. Entretanto, nem sempre estão disponíveis na literatura comparações diretas (*head-to-head*) das intervenções de interesse – seja pelas dificuldades de condução de um novo ECR (p. ex. financiamento, tempo, estrutura,

problemas éticos) ou pela falta de pacientes (p. ex. doença rara) (JANSEN et al., 2014; CALDWELL; ADES; HIGGINS, 2005).

Neste contexto, Bucher propôs um método de comparação indireta ajustada ao tratamento (ITC), de tratamento que não foram comparados diretamente nos estudos primários. Este modelo concentra na probabilidade *odds ratio* (OR) como medida do efeito. Como exemplo, considera-se que o grupo Y compara o tratamento A com B, e o grupo X compara o tratamento B com C. Tendo como interesse de saber a estimativa indireta na associação dos tratamentos A versus C. Assim, cria-se um efeito global como da meta-análise aos pares para cada comparação entre: A versus B, B versus C e A versus C. Porém, o modelo de Bucher é limitado, pois só pode ser realizado com dados de ECR de dois braços, abrangendo a comparação indireta simples de apenas três tratamentos (BUCHER et al., 1997; HASSAN; N; NAIR, 2015; TONIN et al., 2017).

Na sequência, Lumley desenvolveu uma nova técnica de comparação indireta de tratamento chamada de meta-análise em rede (NMA), que se trata de uma abordagem frequentista que permite comparar dois tratamentos de interesse por meio de mais de um comparador comum. Assim, as NMA são altamente informativas para avaliar os efeitos comparativos de várias intervenções concorrentes, sendo considerada uma ótima ferramenta para a prática clínica (LUMLEY, 2002; CATALÁ-LÓPEZ et al., 2014; TONIN et al., 2017).

Finalmente, em 2004, Lu e Ades aprimoraram as técnicas de NMA e apresentaram o modelo mais sofisticado de tratamentos múltiplos (MTC) de acordo com modelo bayesiano. Esse método aborda quantitativamente as comparações diretas e indiretas de várias intervenções concorrentes, ou, comparações MTC ou comparação tratamentos misto MTM. Através desse método, podem ser realizadas comparação indiretas de pelo menos dois tratamentos em que não há qualquer comparação direta na literatura, permitindo reforçar a inferência sobre a eficácia relativa de dois tratamentos, incluindo ambas as comparações diretas e indiretas e, a inferência simultânea de múltiplos tratamentos, a fim de, por exemplo selecionar um melhor tratamento. Neste modelo também é possível realizar um cálculo de probabilidade o qual aponta qual tratamento tem chances de ser o melhor ou pior naquele cenário. Através desse cálculo, consegue-se fazer uma classificação ou ranqueamento de todas as intervenções comparáveis, promovendo uma fácil interpretação do resultado por profissionais de saúde e gestores (TONIN et al., 2017; CALDWELL, 2014).

Assim, como nas meta-análises convencionais, na NMA também se avalia a heterogeneidade (p. ex. testes I²) e adicionalmente a consistência e inconsistência das comparações, para assegurar que os resultados estejam corretos. Análise de consistência são feitas para avaliar a similaridade existente entre as evidências diretas e indiretas obtidas por múltiplas fontes para uma mesma comparação. A inconsistência avalia as estimativas diretas em relação às indiretas e pode ser analisada por métodos como *node splitting*, que permite verificar a consistência entre as comparações para cada nó definido na rede. Caso a inconsistência seja encontrada ($p < 0,05$), essa pode ser proveniente de muitas causas, como presença de vieses nas comparações diretas, heterogeneidade clinicamente relevante entre ECRs comparados diretamente e ainda por ser devido ao próprio acaso (TONIN et al., 2017; TONIN, 2019).

Assim, os métodos de revisões sistemáticas seguidas de meta-análises tradicionais ou meta-análises em rede têm sido muito atraentes para pesquisadores clínicos em responder qual a melhor intervenção, como também às agências nacionais de avaliação de tecnologia em saúde e reguladoras de medicamentos, devido ao alto nível de evidência disposto. Esse tipo de ferramenta é ainda mais valioso por ser de fácil acesso, rápida execução e relativamente barato comparado à execução de novos estudos clínicos, especialmente considerando doenças que possuem uma variedade de tratamentos, como é o caso da tuberculose (BAFETA et al., 2014; TONIN et al., 2017).

Conforme dados da OMS, um quarto da população está infectada com MTB na forma latente. Dentre estes, a população infantil que há muito tempo foi negligenciada, atualmente tem despertado interesse pelas autoridades e gestores de saúde no tratamento preventivo da ILTB, por serem consideradas reservatórios futuros de TB ativa. O tratamento preventivo da ILTB deve ser administrado em crianças expostas ao bacilo, com objetivo de eliminar uma futura transmissão e propagação da TB. O uso de monoterapia com isoniazida foi utilizado por muitos anos, mas atualmente além desta, existem recomendações na associação de drogas, que resultam em um menor tempo de tratamento, conforme demonstrado na TABELA 1 (ORCAU; CAYLÀ; MARTÍNEZ, 2011; WHO 2020).

Assim, se faz necessário a busca por terapias que apresentem melhor eficácia e segurança com menor tempo de tratamento e melhor adesão. No presente momento, estão disponíveis na literatura apenas revisões sistemáticas com meta-análises convencionais limitadas a comparações diretas entre medicamentos, sem avaliação de

diferentes dosagens, de terapias combinadas e com menor tempo de tratamento (AYIEKO et al., 2014; CHARAN et al., 2018b), ou que ainda incluíram apenas estudos retrospectivos (HAMADA et al., 2018; D'AMBROSIO et al., 2017). Diante disso, as meta-análises anteriores podem não refletir os efeitos reais de todas as formas de tratamento disponíveis para ILTB em crianças. Logo, neste contexto, se faz necessária a avaliação criteriosa e comparativa do perfil de eficácia e segurança das terapias disponíveis, incluindo o uso de terapias combinadas e de menor tempo de tratamento, de maneira que proporcione evidências científicas mais atualizadas, que auxiliem na melhor escolha pelos profissionais de saúde do tratamento preventivo da ILTB em crianças.

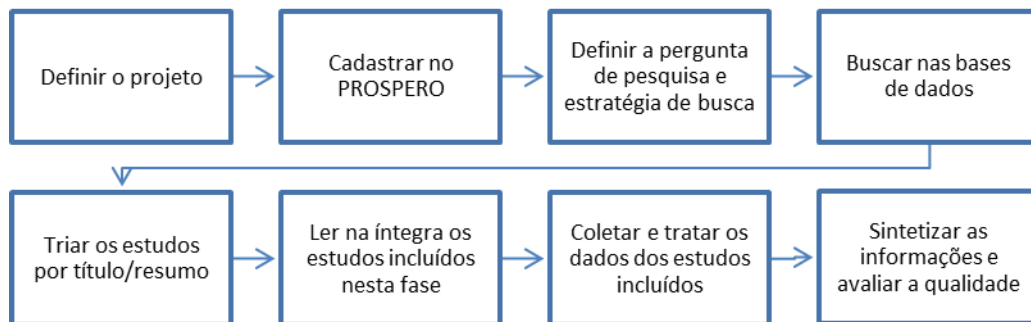
4 MÉTODOS

4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Uma revisão sistemática de estudos primários disponíveis na literatura sobre a eficácia e segurança de tratamento para ILTB em crianças de até 15 anos de idade foi conduzida. O estudo seguiu as recomendações da Colaboração Cochrane para revisões sistemáticas e meta-análises descritas em “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, The Cochrane Collaboration, 2011” (THE COCHRANE COLLABORATION, 2011) e checklist PRISMA –NMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A FIGURA 12 representa um fluxograma das etapas no processo para execução da revisão sistemática. O protocolo da pesquisa foi registrado, previamente a sua condução, na plataforma PROSPERO sob CRD42019142933.

As etapas de seleção dos estudos (fases de triagem e elegibilidade) e extração de dados foram realizadas por dois revisores independentes. Após cada etapa, foram discutidas as discrepâncias durante reuniões de consenso, com a participação de um terceiro revisor caso necessário.

FIGURA 12 - PROCESSO PARA A CONDUÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS



FONTE: adaptado de TONIN (2017)

A revisão sistemática foi realizada por meio de buscas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (via Pubmed) e Scopus e complementada pela busca manual nas referências dos ECRs, contato com autores e por registros não indexados. Para a busca, foram utilizados descritores referentes à doença, tratamentos e desenho de estudo. Quando necessário, foram utilizados os descritores booleanos “and” e “or” (Apêndice 1). Não foram utilizados limites de datas para as buscas.

Após a reunião dos registros e remoção de duplicatas, dois revisores independentes realizaram a triagem (leitura de títulos e resumos) para identificação de estudos relevantes à pesquisa. Em uma segunda etapa, os mesmos revisores, de maneira independente, realizaram a leitura na íntegra dos estudos selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade propostos para essa pesquisa.

4.1.1 Critérios de inclusão

A inclusão dos estudos seguiu os critérios estabelecidos por meio do acrônimo PICOS (população, intervenção, controle, desfechos e desenho de estudo), conforme demonstrado a baixo:

a) População:

Estudos avaliando crianças de até 15 anos de idade, que conviviam em ambiente expostos ou não a tuberculose, portadores ou não do vírus HIV, de qualquer sexo ou etnia, que necessitassem de tratamento preventivo.

b) Intervenção terapêutica:

Para intervenção terapêutica foi estabelecida a utilização de qualquer tratamento antituberculoso, em qualquer dose, regime posológico, tempo de tratamento para ILTB.

c) Comparador:

Como controle foram considerados o placebo ou qualquer medicamento antituberculoso em estudos comparativos fármaco-fármaco ou terapia-terapia.

d) *Outcomes* (desfechos):

Eficácia clínica avaliada pela: negatificação da tuberculose por meio de exames clínicos e radiológicos (radiografia de tórax) para identificação de lesões pulmonares, e confirmada por exame bacteriológico (baciloscopia e cultura de escarro negativa). Segurança: incidência de qualquer evento adverso ou reporte de morte.

e) Desenho do estudo:

Para esta revisão sistemática foram apenas incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR).

4.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos ensaios clínicos randomizados que não avaliassem doenças causadas pelo *Mycobacterium tuberculosis*, ou bacilo de Koch; artigos avaliando tuberculose ativa; estudos de farmacocinética; estudos de diagnóstico; estudos de identificação de cepas e aqueles publicados em caracteres não-romanos.

Os estudos finalmente eleitos para síntese tiveram seus dados extraídos em tabelas pré-elaboradas no Microsoft Excel. Foram coletadas informações gerais do estudo (autor, ano, local do estudo), dados basais da população (número amostral, idade, sexo) e sobre seu tratamento (terapia recebida, regime) e principais resultados (eficácia e segurança).

4.1.3 Avaliação da qualidade dos estudos

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada pela escala do Jadad. Nesta avaliação, atribui-se o grau de confiança do desenho do estudo e de como foi conduzido, limitando a ocorrência de viés. A escala do Jadad consiste em 5 perguntas que avaliam a randomização, cegamento e a descrição de perdas de exclusão. As perguntas devem ser respondidas por cada um dos artigos incluídos após a leitura na íntegra:

- 1) O estudo foi descrito como randomizado?
- 2) O método de randomização é adequado?
- 3) O estudo foi descrito como duplo-cego?
- 4) O método de mascaramento foi usado adequadamente?
- 5) Foram descritas as perdas e desistências?

Nas perguntas 1, 3 e 5, se a resposta for “sim” ganha-se um ponto, para cada resposta “não” equivale a zero. Para as perguntas 2 e 4, a resposta “sim” equivale um ponto e cada resposta “não” é subtraído um ponto. Caso não ter resposta para as perguntas 2 e 4, deve ser atribuído zero. A pontuação final pode variar de 0 a 5 pontos, sendo classificado um estudo de boa qualidade metodológica quando o escore é igual ou superior a 3 pontos (JADAD et al., 1996).

Para avaliação do risco de viés dos estudos, utilizou-se ferramenta da Colaboração Cochrane disponibilizada no Cochrane – Handbook de revisões sistemáticas de intervenções em saúde (THE COCHRANE COLLABORATION, 2020). Esta ferramenta avalia seis domínios: viés de seleção, viés de performance, viés de detecção, viés de atrito, viés de relato, outros vieses. Em cada domínio o estudo é julgado em uma das três categorias: alto risco de viés, baixo ou incerto (HIGGINS et al., 2003; CARVALHO, 2013).

4.2 TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS: META-ANÁLISE EM REDE

Para além da síntese descritiva (qualitativa) dos estudos incluídos, foi possível conduzir análises estatísticas do tipo meta-análise em rede (NMA) para a comparação da eficácia e segurança dos medicamentos (software ADDIS 1.16.8 (Sistema de

Informação Agregada sobre Dados de Drogas, <http://drugis.org/addis>) (VAN VALKENHOEF et al., 2013; SOBIERAJ et al., 2013; JANSEN et al., 2011).

A NMA é uma técnica recomendada pela Sociedade Internacional de Farmacoeconomia e Pesquisa de Resultados (ISPOR) para comparar eficácia e segurança entre diferentes tratamentos (HOAGLIN et al., 2011). A partir da estatística Bayesiana, foram elaborados modelos de consistência comparativa para cada desfecho de interesse, utilizando o método de simulação Monte Carlo da Cadeia de Markov (MCMC) para gerar os tamanhos de efeito combinados. O tamanho do efeito relativo de cada tratamento foi calculado como odds ratio (OR) e reportado com intervalo de credibilidade de 95% (CrI). Assumimos um parâmetro comum de heterogeneidade entre estudos. Nosso modelo adotou um efeito aleatório final (randômico), em vez de um modelo de efeito fixo, por se apresentar mais apropriado e conservador para expor a variação entre estudos. A qualidade do ajuste do modelo foi avaliada usando desvios residuais (DIC). Para aumentar a precisão estimada dos tamanhos relativos dos efeitos das comparações e para contabilizar adequadamente as correlações entre ensaios, probabilidades de classificação (ranqueamento) envolvendo todas as intervenções foram construídos para cada desfecho (DIAS et al., 2013).

Adicionalmente, considerando os resultados do ranqueamento da NMA, foram calculadas as probabilidades de classificação de cada tratamento a partir da análise de superfície sob a análise cumulativa da curva de classificação (SUCRA). Nessa análise, as probabilidades podem variar de 0% (tratamento menos relacionado ao desfecho) a 100% (tratamento mais relacionado ao aparecimento do desfecho) (JANSEN et al., 2011; MBUAGBAW et al., 2017).

O desenho das redes seguiu o nível de complexidade dos estudos primários. Foram realizadas análises de inconsistência (método *node split*) para assegurar que não houve divergência entre as comparações diretas e indiretas e determinar a robustez da rede. Valores de $p < 0,05$ indicam inconsistência e necessidade de re-avaliação da NMA (VERONIKI; HIGGINS; SALANTI, 2013; HIGGINS et al., 2012).

4.3 GRADUAÇÃO DO NÍVEL DE EVIDÊNCIA

Para avaliar a força da evidência sintetizada, foi realizada a análise através da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para os desfechos de interesse (BRASIL, 2014).

Essa ferramenta avalia os níveis de evidência e classifica a força da recomendação para questões de saúde. Os níveis de evidência são relacionados ao nível de confiança na informação dos desfechos relacionados para o estudo. A qualidade da evidência no GRADE é baseado em quatro níveis: alto, moderado, baixo, muito baixo. Primeiro aspecto para avaliar a qualidade da evidência é o formato do estudo. Se a evidência está relacionado a ensaios clínicos randomizados, o GRADE inicia a classificação de alta qualidade, porém a confiança da evidência pode ser reduzida pelas seguintes razões: limitações graves no estudo (risco de viés), inconsistência (heterogeneidade), evidência indireta (desfechos são avaliados de acordo com a questão da pesquisa PICO), imprecisão (intervalo de confiança de 95%), viés de publicação (BRASIL, 2014).

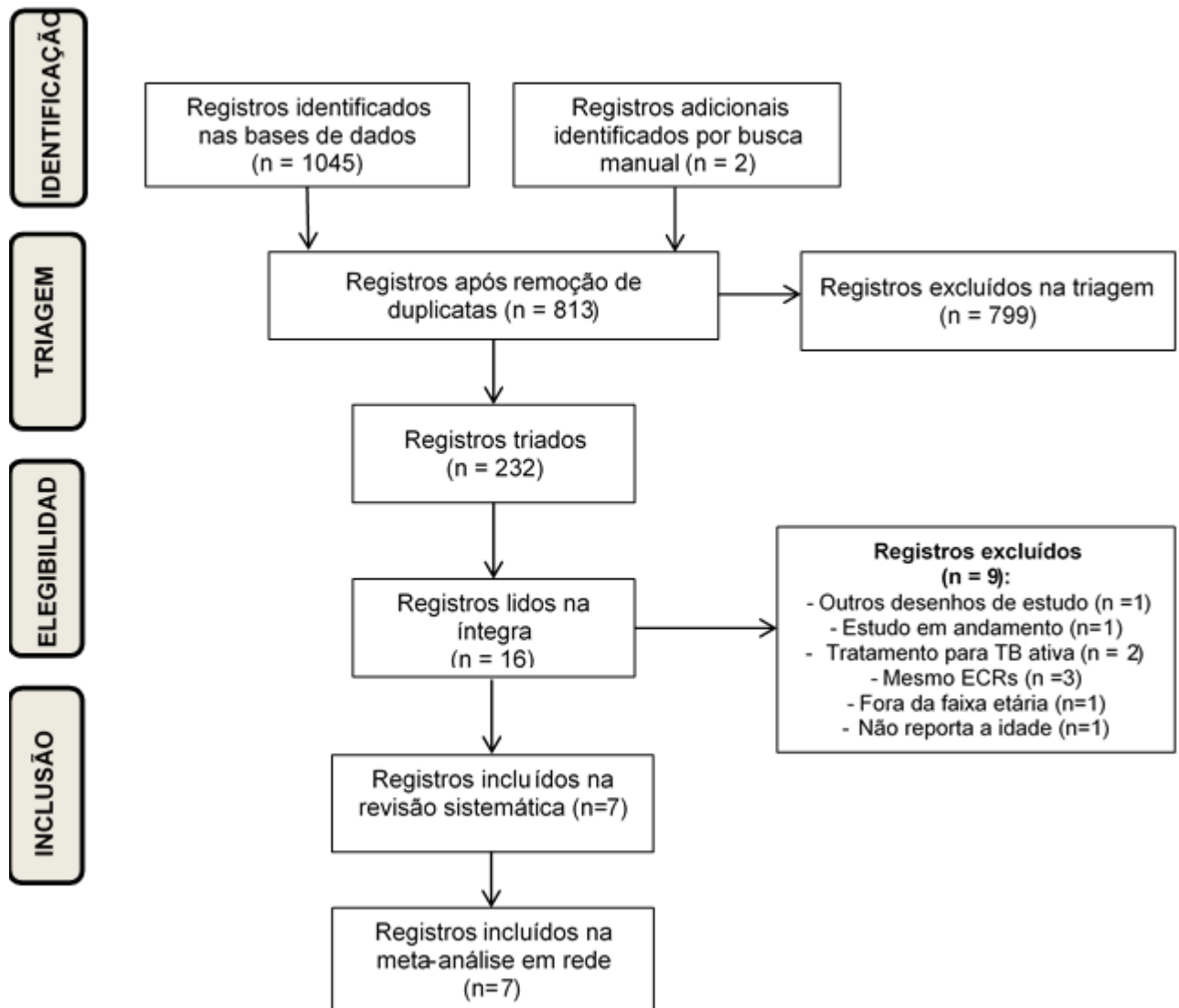
Se o estudo for observacional, o GRADE inicia sua classificação como baixo nível de evidência, que pode ser aumentada se: houver grande magnitude do efeito, se houver evidência de uma relação dose-resposta, se as variáveis de confusão levam à subestimação do efeito. Assim, a força da recomendação depende do grau de confiança proporcionado pelo estudo gerado pelo balanço entre os efeitos desejados e indesejados em uma intervenção em saúde (BRASIL, 2014).

5 RESULTADOS

5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS

As buscas identificaram 1045 artigos, nas duas bases de dados (557, via PubMed e 488, via Scopus), demonstrado a busca completa no Apêndice 1. Após a remoção das duplicatas, 813 estudos permaneceram para avaliação de títulos e resumos. Desses, 14 foram lidos na íntegra. Na avaliação do texto na íntegra, nove estudos foram excluídos, pelos seguintes motivos: três estudos reportavam o mesmo ensaio clínico (FRIGATI et al., 2011; LE ROUX et al., 2013; GRAY et al., 2014), um estudo avaliou pacientes com faixa etária acima de 15 anos (BOBROWITZ, 1979), um estudo não reportou a idade dos pacientes (MEYVISCH et al., 2018), dois ECR avaliaram o tratamento da TB ativa (LORBER, 1961; KUMAR et al., 1990), um estudo não era ECR (FELTEN; VAN DER MERWE, 1989), e um estudo ainda estava em andamento (ausência de dados para coleta) (SEDDON et al., 2018). Ao final da leitura, cinco ECR foram selecionados para síntese (ZAR et al., 2007; EGSMOSE; ANG'AWA; POTI, 1965; MADHI et al., 2011; SPYRIDIS et al., 2007; VILLARINO et al., 2015) sendo outros dois estudos adicionados por busca manual (DEBRE et al., 1973; MOUNT; FEREBEE, 1961), resultando em sete ECR incluídos na revisão sistemática e meta-análise, conforme representado na FIGURA 13 (ver Apêndices 2 e 3 para lista completa de estudos incluídos e excluídos após leitura na íntegra, respectivamente).

FIGURA 13 – FUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA



5.1.1 Características dos estudos

Os sete ECR foram publicados entre 1961 a 2015, com 42% deles sendo multicêntricos. O total de participantes foram 8.696 crianças, entre a faixa etária de 0 até 15 anos. Todos os estudos foram relacionados a prevenção da tuberculose em crianças para evitar o desenvolvimento da tuberculose ativa. Três estudos foram desenhados como abertos (*open label*) (SPYRIDIS et al., 2007; VILLARINO et al., 2015; DEBRE et al., 1973) e quatro foram duplo cegos (EGSMOSE; ANG'AWA; POTI, 1965; ZAR et al., 2007; MADHI et al., 2011; MOUNT; FEREBEE, 1961). A duração do tratamento entre os estudos variou entre 12 a 96 semanas (VILLARINO et al., 2015; MADHI et al., 2011) e o tempo de acompanhamento após o tratamento variou entre 6 meses a 11 anos (MADHI et al., 2011; SPYRIDIS et al., 2007).

O estudo de ZAR et al. (2007) refere-se a mais três publicações do mesmo ECR (FRIGATI et al., 2011; LE ROUX et al., 2013; GRAY et al., 2014). Para evitar duplicidade de informações, foi incluído apenas o estudo de ZAR et al. (2007) na meta-análise, já que os dados deste estavam mais completos. Outros três estudos (EGSMOSE; ANG'AWA; POTI, 1965; MADHI et al., 2011; DEBRE et al., 1973) incluíram dois conjuntos independentes de participantes: DEBRE et al. (1973) separou os pacientes por faixa etária entre 5 a 9 anos e de 10 a 14 anos; MADHI et al. (2011) dividiu entre crianças infectadas e não infectadas com o vírus do HIV (porém todas foram expostas ao HIV); e o estudo de EGSMOSE, ANG'AWA, POTI, (1965) que, apesar de também incluir adultos, apresentou os resultados por faixa etária (sendo a de interesse crianças até 15 anos). No estudo SPYRIDIS et al. (2007), as terapias foram aplicadas em dois períodos com pacientes distintos, porém na NMA reportamos apenas o primeiro período por ser mais homogêneo em relação aos demais estudos. As principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática estão identificadas na TABELA 2.

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLuíDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Autor/Ano	País de Publicação	HIV +	Estudo cegado	Duração do tratamento (semanas)	Drogas	Dose	Número de pacientes	Idade	% Homens
Debre, 1973 ^a	França	Não	Não	36	Isoniazida Placebo	5 a 15 mg /Kg/dia	589 458	05_09 anos	NR
Debre, 1973 ^b	França	Não	Não	36	Isoniazida Placebo	5 a 15 mg /Kg/dia	644 614	10_14 anos	NR
Egsmose, 1965	Quênia	NR	Sim	60	Isoniazida Placebo	5 a 10mg/kg/dia	399 376	< 6 anos 06_14 anos	NR
Madhi, 2011 ^c	África do Sul	Sim	Sim	96	Isoniazida Placebo	10 a 20 mg /Kg/dia	273 274	97 dias 95 dias	41.8 44.9
Madhi, 2011 ^d	África do Sul	Sim	Sim	96	Isoniazida Placebo	10 a 20 mg /Kg/dia	403 401	96 dias 96 dias	49.6 52.2
Mount, 1961	Estados Unidos, Canadá, México	Não	Sim	48	Isoniazida Placebo	4 a 6 mg /Kg/dia	1394 1356	0-11 anos 0-11 anos	51 50
Spyridis, 2007	Greece	NR	Não	36	Isoniazida Isoniazida + Rifampicina	10 mg/kg/dia 10 mg/kg/dia	200 220	9.1 (média/anos) 9.2 (média/anos)	120 114
Villarino, 2015	USA, Canada, Brazil, China, Spain	Sim	Não	12 36	Isoniazida + Rifapentine Isoniazida	15 a 25 mg/kg/semana + 300 a 900 mg semana 5 a 10mg/kg/dia	471 432	abaixo de 15 anos	63 56
Zar, 2006	South Africa	Sim	Sim	24	Isoniazida Isoniazida Placebo	10 mg/kg 3 x semana 10 mg/kg/dia 10 mg/kg/dia	68 64 60	29 meses 29 meses 22 meses	55 55 57

FONTE: a autora.

NR: não reportado; ERC: ensaio clínico randomizado.

Todos os fármacos administrados de forma oral.

^a (crianças de 5 a 9 anos de idade); ^b (crianças de 10 a 14 anos de idade).^c (portadores HIV); ^d (não portadores HIV).

Todos os estudos avaliaram a monoterapia com INH em diferentes doses ou na combinação de INH com outra droga: INH de 5 a 15 mg/kg/dia (n=1), INH 4 a 6 mg/kg/dia (n=1), INH 5 a 10 mg/kg/dia (n=1), INH 10 mg/kg/dia (n=1), INH 10 mg/kg/3 vezes na semana (n=1), INH 10 a 20 mg/kg/dia (n=1). Combinações de medicamentos foram relatados em dois estudos: INH 10 mg/kg/dia + RIF 10 mg/kg/dia (n=1), INH 15 a 25 mg/kg/semanal + RIF 300 a 900mg/semanal (n=1). O principal comparador foi o placebo estando presente em quatro estudos (57,1%). Outros dois estudos apresentaram como comparadores uma associação de medicamentos: INH 10 mg/kg/dia + RIF 10 mg/kg/dia ou INH de 15 a 25 mg/kg/semanal + RIF 300 a 900 mg/ semanal, conforme descrito na TABELA 2

Em quase todos os estudos, os resultados do tratamento para ILTB foram relatados através da evolução clínica do paciente por meio de dois exames, radiografias de tórax e prova tuberculínica. Apenas VILLARINO et al. (2015), acompanhou os pacientes somente com teste tuberculínico. Se na radiografia de tórax dos pacientes houvessem achados anormais, eram realizados aspirados gástricos e indução de escarro com coloração rápida com ácido e cultura de MTB, exceto nos estudos de SPYRIDIS et al. (2007) e VILLARINO et al. (2015), em que os pacientes foram submetidos imediatamente ao tratamento de tuberculose ativa. Três ECRs incluíram pacientes portadores do vírus HIV (VILLARINO et al., 2015; MADHI et al., 2011; ZAR et al., 2007). Em dois estudos, (ZAR et al., 2007; VILLARINO et al., 2015) os pacientes previamente tratados puderam participar do ensaio, porém no estudo de (VILLARINO et al., 2015) o tratamento deveria ter sido por tempo inferior a 14 dias com rifampicina ou menor que 30 dias com INH nos 2 anos anteriores à inclusão no ECR.

5.1.2 Avaliação da Qualidade Metodológica por Jadad

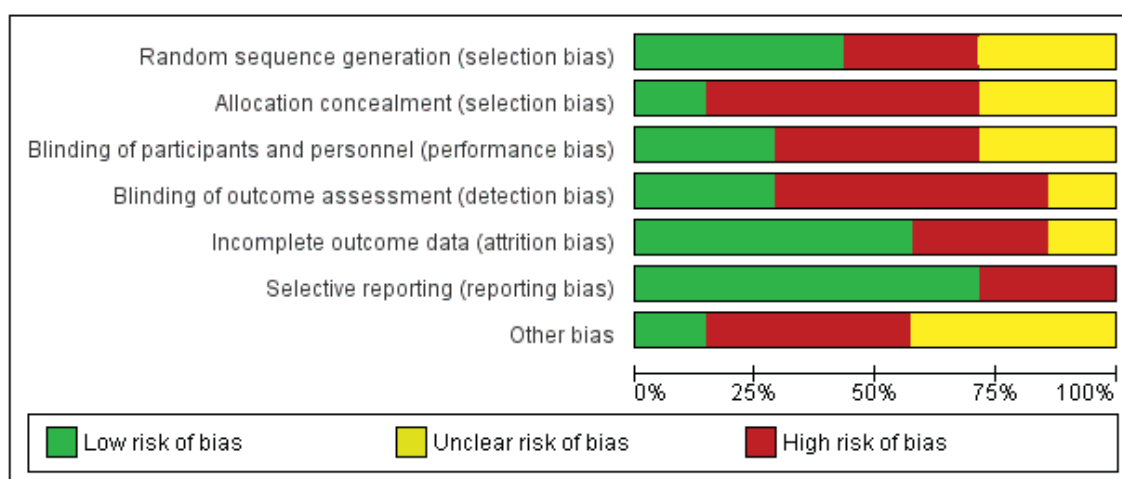
No geral os ECR obtiveram a pontuação média de 3, sendo então considerados de qualidade metodológica baixa a moderada. Embora todos os estudos tenham sido randomizados, a geração de sequência aleatória não foi clara para alguns estudos (43%). Quatro estudos (MADHI et al., 2011;

EGSMOSE; ANG'AWA; POTI, 1965; MOUNT; FEREBEE, 1961; ZAR et al., 2007) dos sete ECRs foram classificados como duplo-cego, porém, o método de cegamento dos participantes (pacientes e pesquisadores) foi inadequado ou mal especificado em todos os estudos. Todos reportaram as perdas e desistências dos pacientes (para pontuação completa, consulte a Apêndice 4 no material suplementar).

5.1.3 Avaliação do Risco de Viés

Para avaliação do risco de viés, seguiu-se as recomendações da Colaboração Cochrane, que através da ferramenta disponível pela mesma, foi possível elaborar um gráfico de risco de viés dos ECR. Esta avaliação é individual para cada estudo tendo como resultado verificar a possibilidade de existir risco de viés baixo, moderado ou alto nos seus resultados (FIGURA 14) (ver avaliação completa em Apêndice 5)

FIGURA 14 – AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE



FONTE: Adaptado pelo autor (2021)

FIGURA 15 – AVALIAÇÃO COMPLETA DO RISCO DE VIÉS PELA COCHRANE APRESENTADA PARA CADA UM DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Debre R. et al. 1973	Egsmose T. et al. 1965	Madhi S.A. et al. 2011	Mount F. W. et al. 1961	Spyridis N. P. et al. 2007	Villarino M. E. et al. 2015	Zar et al. 2006
+	?	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+

FONTE: Adaptado pelo autor (2021)

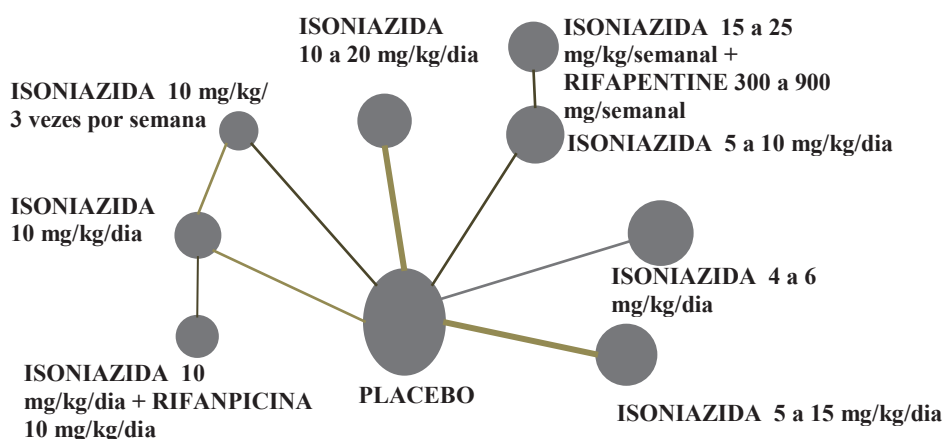
NOTA: Para cada domínio desta ferramenta (linha) os estudos (colunas) obtiveram uma resposta positiva quando cumpriam o quesito do domínio (círculos em verde), negativa quando não cumpriam os quesitos (círculos em vermelho). Quando as informações trazidas pelos estudos não estavam claras o suficiente, eram classificadas como incertas (círculos em amarelo).

Parte dos estudos demonstraram processos de randomização e geração da sequência de alocação adequados, configurando baixo risco de viés. Entretanto, a falta de cegamento dos participantes e avaliadores de desfecho ou ausência de reporte destas informações representou um ponto crítico (alto risco de viés) ou algumas preocupações metodológicas (risco de viés incerto) em quatro estudos. Somente os estudos mais antigos não foram financiados (EGSMOSE; ANG'AWA; POTI, 1965; MOUNT; FEREBEE, 1961; DEBRE et al., 1973), ao contrário dos estudos mais recentes (ZAR et al., 2007; SPYRIDIS et al., 2007; VILLARINO et al., 2015; MADHI et al., 2011), os quais receberam subsídios de indústrias farmacêuticas ou demonstraram algum conflito de interesse.

5.2 META-ANÁLISES EM REDE

Com base na seleção dos artigos para revisão sistemática, foi possível construir duas redes (*network*) dos desfechos propostos: (A) incidência de tuberculose e (B) morte, representados na FIGURA 16 e FIGURA 17.

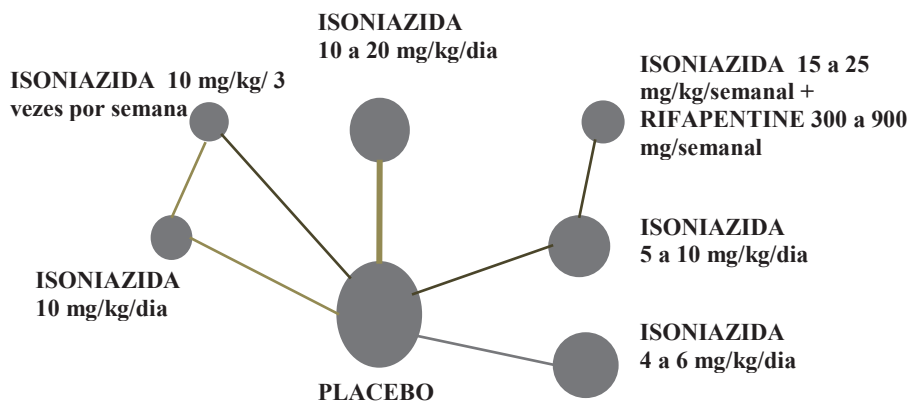
FIGURA 16 - REDE DE COMPARAÇÃO: INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE



FONTE: o autor (2020)

NOTA: Cada círculo (nó) representa uma intervenção e as linhas representam as comparações diretas. Os nós equivalem ao número de pacientes que participaram do estudo e as linhas configuram a quantidade de estudos para cada comparação

FIGURA 17 - REDE DE COMPARAÇÃO: MORTALIDADE



FONTE: o autor (2020)

NOTA: Cada círculo (nó) representa uma intervenção e as linhas representam as comparações diretas. Os nós equivalem ao número de pacientes que participaram do estudo e as linhas configuram a quantidade de estudos para cada comparação

A rede sobre incidência de tuberculose incluiu todos os ECR (DEBRE et al., 1973; EGSMOSE; ANG'AWA; POTI, 1965; MADHI et al., 2011; MOUNT; FEREBEE, 1961; VILLARINO et al., 2015; ZAR et al., 2007; PYRIDIS et al., 2007), enquanto que a rede para o desfecho morte incluiu cinco ECR que trouxeram resultados para esse desfecho (EGSMOSE; ANG'AWA; POTI, 1965; ZAR et al., 2007; MADHI et al., 2011; MOUNT; FEREBEE, 1961; VILLARINO et al., 2015).

O resultado da incidência de tuberculose foi a rede com maior número de comparações, havendo a INH nas seguintes dosagens: 5 a 10 mg/kg/dia, 4 a 6 mg/kg/dia, 5 a 15 mg/kg/dia, 10 mg/kg/dia, 10 mg/kg/3 vezes por semana; e nas terapias combinadas de INH + rifampicina (ambos 10 mg/kg/dia) e INH (15 a 25 mg/kg/semanal) + rifapentina (300 a 900 mg/semanal).

As análises no modelo de consistência revelaram diferenças estatisticamente significativas entre medicamentos. As terapias INH 10 mg/kg/dia + rifampicina 10 mg/kg/dia (OR 95% ICr 0,07 [0,01, 0,70]), INH de 15 a 25 mg/kg/semanal + rifapentina 300 a 900 mg/semanal (OR 95% ICr 0,02 [0,00, 0,50]), INH de 4 a 6 mg/kg/dia (OR 95% ICr 0,16 [0,04, 0,71]) e INH 5 a 10 mg/kg/dia (OR 95% ICr 0,16 [0,01, 0,91]) foram todas significativamente superiores ao placebo, exceto por INH nas dosagens de 10 mg/kg/3 vezes por semana, 10 mg/kg/dia e de 5 a 15 mg/kg/dia. Ainda, INH 15 a 25 mg/kg/semanal + rifapentina 300 a 900 mg/semanal foi estatisticamente superior a INH de 10 a 20 mg/kg/dia (OR 95% ICr 35,70 [1,49, 1715,87]), conforme demonstrado na FIGURA 18.

FIGURA 18 - RESULTADOS DAS ANÁLISES DE COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O RESULTADO DA RESPOSTA NA INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE

Isoniazida 10 mg/kg/3 x por semana	Isoniazida 10 mg/kg/dia	Isoniazida 10 mg/kg/dia + Rifampicina 10 mg/kg/dia	Isoniazida 10 a 20 mg/kg/dia	Isoniazida 15 a 25 mg/kg/sem + Rifapentina 300 a 900 mg/semana	Isoniazida 4 a 6 mg/kg/dia	Isoniazida 5 a 10 mg/kg/dia	Isoniazida 5 a 15 mg/kg/dia	Placebo
1,71 (0,16, 16,44)								
4,08 (0,28, 53,70)	2,43 (0,63, 8,76)							
0,32 (0,03, 2,19)	0,19 (0,02, 1,64)	0,08 (0,01, 1,00)						
10,67 (0,28, 678,87)	7,43 (0,15, 460,42)	3,11 (0,05, 235,86)	35,70 (1,49, 1715,87)					
1,69 (0,14, 15,89)	0,96 (0,06, 11,70)	0,40 (0,02, 6,59)	5,10 (0,93, 30,02)	0,15 (0,00, 4,24)				
1,67 (0,12, 63,79)	1,04 (0,06, 24,29)	0,44 (0,02, 10,70)	5,40 (0,76, 106,50)	0,17 (0,01, 1,74)	0,99 (0,11, 31,53)			
0,69 (0,07, 5,83)	0,41 (0,04, 4,52)	0,17 (0,01, 2,51)	2,19 (0,53, 9,06)	0,06 (0,00, 1,65)	0,41 (0,07, 2,98)			
0,27 (0,03, 1,51)	0,16 (0,02, 1,13)	0,07 (0,01, 0,70)	0,86 (0,34, 2,06)	0,02 (0,00, 0,50)	0,16 (0,04, 0,71)	0,41 (0,02, 3,57)	0,38 (0,12, 1,12)	

FONTE: a autora

NOTA: Todos os tratamentos estão listados de acordo com sua dose. As comparações devem ser lidas da esquerda para a direita e a estimativa está na célula em comum entre o tratamento de definição de coluna e o tratamento de definição de linha. Os valores são apresentados como odds ratio (OR) com intervalo de credibilidade de 95% (Icr). Um OR maior que 1 favorece o tratamento de definição de coluna no resultado de isoniazida (15 a 25 mg/kg/semana) + Rifapentina (300 a 900mg/semana). Resultados significativos estão em negrito e itálico.

Para o desfecho de mortalidade, foi observada uma diferença significativa (OR 95% ICr 0,05 [0,00, 0,98]) que favorece INH de 10 mg/kg/3x por semana em comparação com a INH 4 a 6 mg/kg/dia. Não houveram outras diferenças significativas entre os demais medicamentos, demonstrado na FIGURA 19.

FIGURA 19 - RESULTADOS DAS ANÁLISES DE COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O RESULTADO DE MORTE

Isoniazida 10 mg/kg/3 x por semana						
0,72 (0,13, 4,16)	Isoniazida 10 mg/kg/dia					
0,22 (0,03, 1,72)	0,31 (0,04, 2,17)	Isoniazida 10 a 20 mg/kg/dia				
1,25 (0,04, 61,63)	1,64 (0,06, 92,53)	5,68 (0,23, 299,56)	Isoniazida 15 a 25 mg/kg/semana + Rifapentina 300 a 900 mg/semana			
0,05 (0,00, 0,98)	0,08 (0,00, 1,29)	0,25 (0,01, 3,62)	0,05 (0,00, 2,15)	Isoniazida 4 a 6 mg/kg/dia		
0,32 (0,03, 3,14)	0,43 (0,04, 4,40)	1,42 (0,18, 10,53)	0,26 (0,01, 3,25)	5,63 (0,29, 170,75)	Isoniazida 5 a 10 mg/kg/dia	
0,29 (0,06, 1,46)	0,41 (0,08, 1,94)	1,32 (0,39, 4,12)	0,23 (0,01, 4,69)	5,15 (0,48, 98,95)	0,94 (0,18, 4,58)	Placebo

FONTE: a autora.

NOTA: Todos os tratamentos estão listados de acordo com sua dose. As comparações devem entre os tratamentos devem ser lidas da esquerda para a direita e a estimativa está na célula em comum entre o tratamento de definição de coluna e o tratamento de definição de linha. Os valores são apresentados como odds ratio (OR) com intervalo de credibilidade de 95% (Icr). Um OR menor que 1 favorece o tratamento de definição de coluna no resultado de isoniazida (10 mg/kg/3 x por semana). Resultado significativo estão em negrito e itálico.

Foram realizadas análises de sensibilidade para todas as redes, considerando o medicamento e a dose de cada regime, o desenho do estudo e qualidade metodológica que não revelaram diferenças significativas em relação às análises originais. Na avaliação de inconsistência (node split) não foram encontradas diferenças substanciais ($P > 0,05$) em magnitude ou direção entre os resultados de efeitos diretos e indiretos.

As análises sumarizadas do SUCRA são demonstradas na TABELA 3 (FIGURA 18 e 19 para dados completos), que reafirmam que as combinações dos fármacos INH (15 a 25 mg/kg/semana) + rifapentina (300 a 900 mg/semana), e INH + rifampicina (10 mg/kg/dia) foram as melhores opções para a eficácia, pois resultaram em menor incidência de tuberculose (10% e 19,5% respectivamente).

Ainda, o placebo foi a pior alternativa, pois apresentou a maior probabilidade de incidência da doença (valor SUCRA de 94%), seguido por INH nas doses de 10 a 20 mg/kg/dia, 5 a 15 mg/kg/dia, 10 mg/kg/dia/3 vezes por semana, 10/mg/kg/dia, respectivamente (valores de SUCRA variando de 87 – 43%) (TABELA 3). A terapia combinada de INH (15 a 25 mg/kg/semana) + rifapentina (300 a 900 mg/semana), foi evidenciada como melhor opção tanto em termos de eficácia como em segurança, pois resultou uma menor incidência de morte, estando atrás apenas da profilaxia com INH (10 mg/kg/3 vezes por semana), ambas com $\leq 23\%$ de probabilidade em SUCRA, conforme demonstrado na TABELA 3.

TABELA – 3 SUCRA RESULTADOS (PORCENTAGEM) PARA CADA TRATAMENTO ILTB

Drogas	Resultados (%)	
	Incidência de Tuberculose	Morte
Placebo	93,75%	59,00%
INH (10 a 20 mg/kg/dia)	86,63%	70,00%
INH (5 a 15 mg/kg/dia)	64,25%	-
INH (10 mg/kg/3 vezes por semana)	53,00%	19,00%
INH (10 mg/kg/dia)	42,75%	29,00%
INH (5 a 10 mg/kg/dia)	40,50%	58,00%
INH (4 a 6 mg/kg/dia)	39,13%	91,00%
INH + RIF (10 mg/kg/dia)	19,50%	-
INH + RIP (15 a 25 mg/kg/semana + 300 a 900 mg/semana)	10,00%	23,00%

FONTE: a autora.

A maioria dos ensaios não relataram reações adversas, apenas dois estudos Madhi et al e Spyridis, N. P. et al, relatam casos de diarreia, neuropatia

periférica, anemia, náuseas, vômitos e elevação de enzimas hepáticas, mais presentes no grupo INH. No entanto, os estudos não realizaram uma análise quantitativa para resultados de segurança, portanto não foi possível chegar a conclusões mais concretas sobre esse perfil de segurança no presente estudo (dados demonstrados no Apêndice 6).

Com relação a força de evidência da revisão mensurada pela avaliação de GRADE (Apêndice 7), nota-se que em geral a evidência foi considerada moderada, havendo redução da pontuação em dois domínios: qualidade (risco de viés), já que há estudos (DEBRE et al., 1973; EGSMOSE; ANG'AWA; POTI, 1965) com algumas preocupações metodológicas como o (DEBRE et al., 1973) em que o estudo foi aberto, com randomização inadequada, com viés de atrito e no estudo de (EGSMOSE; ANG'AWA; POTI, 1965) que houve financiamento. Por sua vez, nos estudos (EGSMOSE; ANG'AWA; POTI, 1965; MOUNT; FEREBEE, 1961; ZAR et al., 2007) perderam pontuação para o domínio imprecisão, uma vez que intervalos de credibilidade das comparações são extensos, dificultando uma conclusão sobre o efeito de algumas terapias. Contudo o intervalo de credibilidade aumentado deve-se também à limitação do número de estudos incluídos para cada comparação.

6 DISCUSSÃO

Para nosso conhecimento, esta é a primeira NMA desenvolvida para avaliar o efeito das diferentes terapias e suas dosagens disponíveis mundialmente para profilaxia de ILTB em crianças. A ferramenta de NMA é extremamente útil para síntese de evidências por permitir a comparação de dados diretos (ou seja, disponíveis na literatura) e indiretos (ou seja, estimados a partir de um comparador comum) em um único modelo (TONIN et al., 2017).

Somente revisões sistemáticas com meta-análises convencionais que comparam fármacos ou classes de fármacos para TB, desconsiderando as diferentes dosagens ou combinações utilizadas em crianças (AYIEKO et al., 2014; CHARAN et al., 2018a) estão disponíveis na literatura. O estudo de (AYIEKO et al., 2014) por exemplo, conclui que a INH apresenta um efeito protetor em crianças, porém, os autores não avaliaram os efeitos de terapias combinadas nem estabeleceram a melhor dosagem para INH. (HAMADA et al., 2018) efetuou uma avaliação de estudos observacionais retrospectivos, também afirmando que INH é potencialmente melhor para essa população em termos de segurança.

A presente NMA demonstrou a combinação de INH 15 a 25 mg/kg/semana + rifapentina 300 a 900 mg/semana como sendo o tratamento mais eficaz na prevenção da tuberculose. Uma das possibilidades desse resultado é a combinação de duas drogas bactericidas com diferentes mecanismos de ação. A rifapentina bloqueia o processo de transcrição gênica, inibindo a síntese de RNA-polimerase-DNA-dependente da bactéria, cessando, assim, a síntese de proteínas da célula e levando à morte celular (GOODMAN, 2012). A INH atua inibindo a biossíntese dos ácidos micólicos que são os principais componentes da parede celular da MTB com ação bactericida (GOODMAN, 2012; ZHANG, 2005). Provavelmente, a eficácia desse tratamento resultou do sinergismo da combinação dos fármacos, uma vez que, estudos *in vitro* demonstram características sinérgicas entre estes (GENESTET et al., 2018); porém mais testes *in vivo* são necessários para a confirmar essa hipótese.

Com o presente estudo, os resultados apontam que as terapias combinadas de ISO + RIP e ISO + RIF, são mais eficazes do que a atual monoterapia de INH ainda recomendada pela OMS. Uma das possibilidades desse resultado pode estar relacionada ao menor tempo de tratamento, com maior probabilidade de adesão a terapia e conclusão da terapia. Outra probabilidade de melhor resultado com a associação das drogas, pode ser pela dosagem administrada ser maior do que até então era preconizada pela OMS. Nesse sentido, estudos de farmacocinética demonstram que as doses sugeridas nas diretrizes internacionais encontram-se em concentrações plasmáticas sub-terapêuticas (SHAH et al., 2020; HIRUY et al., 2014; RAMACHANDRAN et al., 2016; MUKHERJEE et al., 2016), o que pode resultar na progressão da doença em TB ativa, e até consequente resistência bacteriana (PASIPANODYA et al., 2013). Além disso, tratamentos com menor duração são considerados mais econômicos em longo prazo (VILLARINO et al., 2015) (STAGG et al., 2019) (PEASE et al., 2017) (STENNIS et al., 2016).

O custo-efetividade da terapia combinada parece ser uma alternativa promissora para o tratamento preventivo da TB em comparação do que é atualmente recomendado internacionalmente: monoterapia de INH com 180 doses em seis meses, ou, 270 doses em nove meses de tratamento. Com o uso da terapia combinada de INH + RP são dispensadas 12 doses (1 por semana) e o tratamento pode ser reduzido para 3 meses (VILLARINO et al., 2015). O estudo de (DOAN et al., 2019) aborda que a terapia de curta duração em 3 meses de ISO + RIP (semanal), tem melhor custo efetividade que outros regimes de longa duração, além de contribuir para o aumento da prevenção e o alcance das metas para o fim da TB. Ainda, o Conselho Executivo do Fundo Internacional para a compra de Medicamentos (UNITAID, na sigla em inglês), fechou um acordo com indústria farmacêutica que reduziu o custo da rifapentina em 70% passando de U\$ 45 a U\$ 15 para órgãos públicos de cem países de baixa renda, resultando no melhor custo efetividade na terapia combinada (UNITAID, 2019).

Recentemente em 2020, a OMS publicou uma nova diretriz para prevenção da TB a qual passa a recomendar as seguintes opções: para crianças < 15 anos, 6 a 9 meses de INH, ou, um regime de 3 meses de INH +

RP, a critério médico se diário ou semanal. No entanto, a própria diretriz comenta que apesar de recomendar a terapia de curta duração, as evidências são de baixa qualidade, orientando que mais pesquisas de regimes de curta devem existir (WHO, 2019b). No mesmo ano no Brasil, a CONITEC aprovou o uso da associação de drogas INH + RP, com doses semanais por três meses. Assim, o presente estudo corrobora na formação de evidências que entre a comparação de doses, sendo que a mais eficazes estão na combinação de fármacos (INH + RP) e (INH + RF).

Esse estudo apresenta algumas limitações. O baixo número de ECRs incluídos para as terapias combinadas pode gerar incerteza sobre os resultados encontrados para cada comparação. Desse modo, são necessários mais estudos primários, com maior número amostral e bem delineados, reportando ambos os desfechos de eficácia e segurança para confirmar os resultados obtidos com as combinações terapêuticas. A NMA possui, como todo método estatístico, limitações metodológicas. O SUCRA não deve ser interpretado fora do contexto das análises de consistência. Poucas análises de sensibilidade foram possíveis dada a configuração da rede e quantidade de estudos incluídos. Na avaliação do GRADE, ferramenta que avalia os níveis de evidência e classifica a força da recomendação para questões de saúde, foi considerada uma qualidade moderada (Apêndice 7). Os níveis de evidência são relacionados ao nível de confiança na informação dos desfechos relacionados para o estudo.

7 CONCLUSÃO

Os resultados evidenciam que terapias combinadas de isoniazida mais rifanpentina por períodos de curto prazo deveriam ser usadas como abordagem de primeira linha para a profilaxia da TB infantil. O uso de isoniazida de longo prazo como monoterapia e em doses mais altas devem ser evitadas nesta população. Estudos clínicos mais robustos, com maior número amostral, são desejáveis para confirmar essas evidências. Sugere-se fortemente que guias clínicos e diretrizes terapêuticas sejam revistas a luz dos resultados da NMA. Análises de custo-efetividade no cenário brasileiro devem ser conduzidas para estabelecer melhor os riscos e benefícios das terapias para ILTB.

REFERÊNCIAS

AL-HUMADI, H. W.; AL-SAIGH, R. J.; AL-HUMADI, A. W. Addressing the challenges of tuberculosis: A brief historical account *Frontiers in Pharmacology* **Frontiers Media S.A.**, , 26 set. 2017.

ALVES, R.; SAAR, S.; SANT'ANNA, C. The Main Questions Of Pediatricians About Children And Adolescents With Tuberculosis. **Residência Pediátrica**, v. 8, n. 1, p. 27–37, abr. 2018.

ATALLAH', A. N.; CASTRO, A. A. MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS: o elo entre a boa ciência e a boa prática. **Revista de Imagem** v.20,n. 1, 1998.

AYIEKO, J. et al. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: A meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, 20 fev. 2014.

BAFETA, A. et al. Reporting of results from network meta-analyses: Methodological systematic review. *BMJ (Online)*BMJ Publishing Group, 11 mar. 2014.

BARBERIS, I. et al. The history of tuberculosis: From the first historical records to the isolation of Koch's bacillus *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. **Pacini Editore S.p.A.**, , 2017.

BARREIRA, D. Os desafios para a eliminação da tuberculose no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, n. 1, p. e00100009, 15 mar. 2018.

BASS, J. B. et al. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. **American Review of Respiratory Disease**, v. 142, n. 3, p. 725–735, set. 1990.

BERALDO A ALINE. Adesão ao tratamento da tuberculose na Atenção Básica: percepção de doentes e profissionais em município de grande porte. **Esc. Anna Nery**, v. 21, 2017.

BERWANGER, O. et al. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e

metanálises? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 4, p. 475–480, dez. 2007a.

BERWANGER, O. et al. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 4, p. 475–480, dez. 2007b.

BOBROWITZ, I. D. Ethambutol compared to rifampin in original treatment of pulmonary tuberculosis. **Lung**, v. 157, n. 1, p. 117–125, dez. 1979.

BRASIL. **Tuberculose – Diagnóstico Laboratorial – Baciloscopia**. Disponível em:

<<https://www.google.com/search?q=BRASIL.+Ministério+da+Saúde.+Coordenação+Nacional+de+Doenças+Sexualmente+Transmissíveis+e+Aids.+Manual+T+ELELAB.+2001.+Tuberculose+--+Diagnóstico+Laboratorial+--+Baciloscopia.+Brasília.+2001.&dq=BRASIL.+Ministério+da+Saúde.+Co>>.

Acesso em: 8 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Tratamento Diretamente Observado da Tuberculose na Atenção Básica**: Protocolo de Enfermagem. Brasília: Ministério da Saúde.

BRASIL. **DIRETRIZES METODOLÓGICAS Sistema GRADE-manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde**. [s.l: s.n.].

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório Conitec nº 526. **Rifapentina + isoniazida para o tratamento a Infecção Latente pelo Mycobacterium**

Tuberculosis (ILTB). 2020. Disponível em: <
http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_Rifapentina_Isoniazida_ILTB_526_2020_FINAL.pdf> Acesso em: 07 mai. 21.

BRASIL. Boletim Epidemiológico de Tuberculose 2020 | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico de Tuberculose.** Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BRITISH MEDICAL JOURNAL. VARIOUS combinations of isoniazid with streptomycin or with P.A.S. in the treatment of pulmonary tuberculosis; seventh report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee. **British medical journal**, v. 1, n. 4911, p. 435–45, 19 fev. 1955.

BROWN, L. et al. Through the wall: Extracellular vesicles in Gram-positive bacteria, mycobacteria and fungi *Nature Reviews Microbiology*. **Nature Publishing Group**, 16 set. 2015.

BRUNET, K. et al. Reactivation of dormant/latent fungal infection. **Journal of Infection**, v. 77, n. 6, p. 463–468, 1 dez. 2018.

BUCHER, H. C. et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 50, n. 6, p. 683–691, 1 jun. 1997.

BURNS, P. B.; ROHRICH, R. J.; CHUNG, K. C. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 128, n. 1, p. 305–310, jul. 2011.

CACCAMO, N. et al. Multifunctional CD4⁺ T cells correlate with active Mycobacterium tuberculosis infection. **European Journal of Immunology**, v. 40, n. 8, p. 2211–2220, 1 ago. 2010.

CALDWELL, D. M. An overview of conducting systematic reviews with network meta-analysis *Systematic Reviews*. **BioMed Central Ltda.**, 24 set. 2014.

CALDWELL, D. M.; ADES, A. E.; HIGGINS, J. P. T. Simultaneous comparison of multiple treatments: Combining direct and indirect evidence *British Medical Journal*. **BMJ Publishing Group**, 15 out. 2005.

CAMINERO JA., F. V. **La Tuberculosis para Médicos Especialistas**. 2011.

CAMINERO LUNA, J. A. Update on the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis. **Revista Clínica Española (English Edition)**, v. 216, n. 2, p. 76–84, mar. 2016.

CARDONA, P.; CARDONA, P. J. Regulatory T Cells in Mycobacterium tuberculosis Infection *Frontiers in Immunology*. **Frontiers Media S.A.**, 11 set. 2019.

CARVALHO. **Medicina baseada em evidências Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane Diagn Tratamento**. 2013.

CARVALHO, I. et al. Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children. **Revista Portuguesa de Pneumologia**. Elsevier Doyma, 1 mar. 2018.

CATALÁ-LÓPEZ, F. et al. Network meta-analysis for comparing treatment effects of multiple interventions: an introduction *Rheumatology International*. **Springer Verlag**, 2 abr. 2014. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-014-2994-2>>. Acesso em: 21 jan. 2021.

CHARAN, J. et al. Isoniazid for the Prevention of Tuberculosis in HIV-Infected Children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 37, n. 8, p. 773–780, 1 ago. 2018a.

CHARAN, J. et al. Isoniazid for the Prevention of Tuberculosis in HIV-Infected Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 37, n. 8, p. 773–780, 1 ago. 2018b.

COMSTOCK, G. W. The International Tuberculosis Campaign: A Pioneering Venture in Mass Vaccination and Research. **Clinical Infectious Diseases**, v. 19, n. 3, p. 528–540, 1 set. 1994.

COMSTOCK, G. W.; LIVESAY, V. T.; WOOLPERT, S. F. THE PROGNOSIS OF A POSITIVE TUBERCULIN REACTION IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE. **American Journal of Epidemiology**, v. 99, n. 2, p. 131–138, 1 fev. 1974.

CORBETT, E. L. et al. The growing burden of tuberculosis: Global trends and interactions with the HIV epidemicArchives of Internal Medicine. **American Medical Association**, 12 maio 2003a.

COUTO TEIXEIRA, H.; ABRAMO, C.; MUNK, M. E. Artigo de Revisão Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso* Immunological diagnosis of tuberculosis: problems and strategies for success. **J Bras Pneumol**. 2007.

CROWTHER, M.; LIM, W.; CROWTHER, M. A. Systematic review and meta-analysis methodology Blood. **American Society of Hematology**, 28 out. 2010.

D'AMBROSIO, L. et al. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: A systematic reviewJournal of Thoracic Disease. **AME Publishing Company**, 1 jul. 2017.

DE SOUSA, M. R.; RIBEIRO, A. L. P. **Revisión sistemática y metaanálisis de estudios de diagnóstico y pronóstico: Una guía**Arquivos Brasileiros de **Cardiologia**, mar. 2009.

DEBRE, R. et al. Isoniazid chemoprophylaxis of latent primary tuberculosis: In five trial centres in France from 1959 to 1969. **International Journal of Epidemiology**, v. 2, n. 2, p. 153–160, jun. 1973.

DELOGU, G.; SALI, M.; FADDA, G. The biology of mycobacterium tuberculosis infectionMediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases.

Universita Cattolica del Sacro Cuore , 2013.

DHARMADHIKARI, A. S. et al. Surgical face masks worn by patients with multidrug-resistant tuberculosis: Impact on infectivity of air on a hospital ward. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 185, n. 10, p. 1104–1109, 15 maio 2012.

DIAS, M. F. R. G. et al. Update on cutaneous tuberculosis Anais Brasileiros de Dermatologia. **Sociedade Brasileira de Dermatologia**, 1 nov. 2014.

DIAS, S. et al. MEDICAL DECISION MAKING/JUL 2013 641 Evidence Synthesis for Decision Making 4: Inconsistency in Networks of Evidence Based on Randomized Controlled Trials. **Med Decis Making**, v. 33, p. 641–656, 2013.

DING, Z. et al. The impact of air pollution on the transmission of pulmonary tuberculosis. **Mathematical Biosciences and Engineering**, v. 17, n. 4, p. 4317–4327, 19 jun. 2020.

DOAN, T. N. 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. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, n. 1, p. 218–227, 1 jan. 2019.

DOCKRELL, H. M.; SMITH, S. G. What have we learnt about BCG vaccination in the last 20 years? Frontiers in Immunology. **Frontiers Media S.A.**, 13 set. 2017.

DODD, P. J. et al. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: A mathematical modelling study. **The Lancet Global Health**, v. 2, n. 8, p. 453, 2014a.

DODD, P. J. et al. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: A mathematical modelling study. **The Lancet Global Health**, v. 2, n. 8, 2014b.

DONG, W. et al. Treatments for shoulder impingement syndrome a prisma

systematic review and network meta-analysis *Medicine* (United States) **Lippincott Williams and Wilkins**, 1 mar. 2015.

DOSTER, B. et al. Ethambutol in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. U.S. Public Health Service tuberculosis therapy trials. **American Review of Respiratory Disease**, v. 107, n. 2, p. 177–190, fev. 1973.

DYE, C. et al. Global burden of tuberculosis: Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. **Journal of the American Medical Association**, v. 282, n. 7, p. 677–686, 18 ago. 1999.

DYE, C. et al. Targets for global tuberculosis control [Short Communication]. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 10, p. 460–462, 2006.

EGSMOSE, T.; ANG'AWA, J. O.; POTI, S. J. The use of isoniazid among household contacts of open cases of pulmonary tuberculosis. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 33, n. 3, p. 419–33, 1965.

EL DIB, R. P. How to practice evidence-based medicine *Jornal Vascular Brasileiro*. **Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular**, 2007.

ESMAIL, H. et al. The ongoing challenge of latent tuberculosis *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. **Royal Society**, 19 jun. 2014.

FATIMA, S. et al. **Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present** *Life sciences* NLM (Medline), , 1 jul. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305522/>>. Acesso em: 28 jan. 2021

FELTEN, M. K.; VAN DER MERWE, C. Random variation in tuberculin sensitivity in schoolchildren. Serial skin testing before and after preventive treatment for tuberculosis. **American Review of Respiratory Disease**, v. 140, n. 4, p. 1001–1006, 1989.

FERLUGA, J. et al. Natural and trained innate immunity against *Mycobacterium tuberculosis*. **Immunobiology**, v.225, 2020.

FOX, W.; KEE, T. S. Long-term follow-up of a clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. **American Review of Respiratory Disease**, v. 133, n. 5, p. 779–783, 1986.

FRIEDEN, T. R. et al. **Tuberculosis**. Lancet. **Anais...**v.362,p.887-899,2003 Elsevier Limited, 13 set. 2003. Disponível em: <www.thelancet.com>. Acesso em: 2 fev. 2021

FRIGATI, L. J. et al. The impact of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis incidence setting. **Thorax**, v. 66, n. 6, p. 496–501, 2011.

FURIN, J.; COX, H.; PAI, M. **Tuberculosis**The LancetLancet Publishing Group, , 20 abr. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/>>. Acesso em: 6 fev. 2021

GALVÃO, T. F.; GOMES PEREIRA, M. Rating the quality of evidence of systematic reviews. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 24, n. 1, p. 173–175, 2004.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Systematic reviews of the literature: steps for preparation. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 23, n. 1, p. 183–184, 2014.

GENESTET, C. et al. Antituberculous drugs modulate bacterial phagolysosome avoidance and autophagy in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages. **Tuberculosis**, v. 111, p. 67–70, 1 jul. 2018.

GETAHUN, H. et al. Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection . **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 22, p. 2127–2135, 28 maio 2015a.

GOODMAN. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann B. **Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12a ed. McGraw Hill: USA; 2012.

GOVINDARAJAN, R.; NARAYANASWAMI, P. Evidence-based medicine for every day, everyone, and every therapeutic study. **Muscle Nerve**, v. 58, n. 4, p. 486-496, 2018.

GRAY, D. M. et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected children on antiretroviral therapy: A pilot study. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 18, n. 3, p. 322–327, 1 mar. 2014.

GROTZ, E. et al. Nanotechnology in Tuberculosis: State of the Art and the Challenges Ahead. **Pharm Res**, 2018.

HAMADA, Y. et al. **Three-month weekly rifapentine plus isoniazid for tuberculosis preventive treatment: A systematic review** *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* International Union against Tubercul. and Lung Dis., , 1 dez. 2018.

HASSAN, S.; N, R.; NAIR, N. Methodological considerations in network meta-analysis. **International Journal of Medical Science and Public Health**, v. 4, n. 5, p. 588, 2015.

HIGGINS, J. P. T. et al. **Measuring inconsistency in meta-analyses** *British Medical Journal* BMJ Publishing Group, , 6 set. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13075891/>. Acesso em: 20 jan. 2021

HIGGINS, J. P. T. et al. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. **Research Synthesis Methods**, v. 3, n. 2, p. 98–110, jun. 2012.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. 5.1.0 ed. Barcelona: The Cochrane Collaboration, 2011.

HIRUY, H. et al. Subtherapeutic concentrations of first-line anti-TB drugs in South African children treated according to current guidelines: the PHATISA study. 2014.

HOAGLIN, D. C. et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 2. **Value in Health**, v. 14, n. 4, p. 429–437, 2011.

HOUBEN, E. N. G.; NGUYEN, L.; PIETERS, J. **Interaction of pathogenic mycobacteria with the host immune system** *Current Opinion in Microbiology* Elsevier Current Trends, , 1 fev. 2006.

HOUBEN, R. M. G. J.; DODD, P. J. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. 2016.

JABRI, H. et al. **Les moyens diagnostiques de la tuberculose** *Revue de Pneumologie Clinique* Elsevier Masson SAS, , 1 out. 2016.

JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p. 1–12, 1996.

JAGATIA, H.; TSOLAKI, A. G. The Role of Complement System and the Immune Response to Tuberculosis Infection. **Medicina**, v. 57, n. 2, p. 84, 20 jan. 2021.

JAIN, A.; LODHA, R. **Management of Latent Tuberculosis Infection in Children from Developing Countries** *Indian Journal of Pediatrics* Springer, , 1 ago. 2019. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-019-02861-3>>. Acesso em: 20 fev. 2021

JAIN, D. et al. **Pathology of pulmonary tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial lung disease: Facts, misconceptions, and practical tips for pathologists** *Seminars in Diagnostic Pathology* W.B. Saunders, , 1 nov. 2017.

JANSEN, J. P. et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 1. **Value in**

Health, v. 14, n. 4, p. 417–428, 2011.

JANSEN, J. P. et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: An ISPOR-AMCP-NPC good practice task force report. **Value in Health**, v. 17, n. 2, p. 157–173, 2014.

JENKINS, H. E. et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: Systematic review and global estimates. **The Lancet**, v. 383, n. 9928, p. 1572–1579, 2014.

JOSÉ LOPES, A. et al. Quais são os desafios para o diagnóstico da tuberculose extrapulmonar? Tuberculose extrapulmonar: aspectos clínicos e de imagem. **Extrapulmonary tuberculosis: clinics and image aspects**. 2006.

KHAN, K. S. et al. Five steps to conducting a systematic review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. **Royal Society of Medicine Press**, 1 mar. 2003a.

KORETZ, R. L. Assessing the Evidence in Evidence-Based Medicine. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 34, n. 1, p. 60–72, 1 fev. 2019.

KUMAR, A. et al. Mycobacterium tuberculosis DosS is a redox sensor and DosT is a hypoxia sensor. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 28, p. 11568–11573, 10 jul. 2007.

KUMAR, L. et al. A randomized trial of fully intermittent vs. daily followed by intermittent short course chemotherapy for childhood tuberculosis. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 9, n. 11, p. 802–806, 1990.

LAU, J.; IOANNIDIS, J. P. A.; SCHMID, C. H. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Annals of Internal Medicine*. **American College of Physicians**, 1 nov. 1997.

LE ROUX, S. M. et al. Safety of long-term isoniazid preventive therapy in

children with HIV: A comparison of two dosing schedules. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 17, n. 1, 1 jan. 2013.

LEE, K. S. et al. Utility of CT in the evaluation of pulmonary tuberculosis in patients without AIDS. **Chest**, v. 110, n. 4, p. 977–984, 1996.

LOPES, A. A. Evidence-based medicine: the art of applying scientific knowledge in clinical practice. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, v. 46, n. 3, p. 285–288, 2000.

LORBER, J. Isoniazid in primary tuberculosis in infancy: A controlled clinical trial. **Archives of Disease in Childhood**, v. 36, n. 190, p. 669–686, 1961.

LUCA, S.; MIHAESCU, T. History of BCG Vaccine. **Maedica**, v. 8, n. 1, p. 53–8, mar. 2013.

LUMLEY, T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. **Statistics in Medicine**, v. 21, n. 16, p. 2313–2324, 30 ago. 2002.

LURIE, M. B. et al. Evaluation of the method of quantitative airborne infection and its use in the study of the pathogenesis of tuberculosis. **undefined**, 1950.

LUZZATI, R. et al. Children under 5 years are at risk for tuberculosis after occasional contact with highly contagious patients: Outbreak from a smear-positive healthcare worker. **European Respiratory Journal. European Respiratory Society**, 1 nov. 2017.

LY, A.; LIU, J. Mycobacterial virulence factors: Surface-exposed lipids and secreted proteins. **International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG**, 1 jun. 2020.

MACNEIL, A. et al. Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Achieving Global Targets — 2017. **US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention**, v. 68, n. 11, p. 263-266, 2019.

MADHI, S. A. et al. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 1, p. 21–31, 7 jul. 2011.

MAGNO CORDEIRO, A. et al. Revisão Sistemática 428 Comunicação Científica REVISÃO SISTEMÁTICA: UMA REVISÃO NARRATIVA SYSTEMATIC REVIEW: A NARRATIVE REVIEW MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA. v. 34, p. 428–431, 2007.

MARAIS, B. J. et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era [State of the Art]. **Int J Tuberc Lung**, v. 8, p. 392–402, 2004.

MARAIS, B. J. et al. ADULT-TYPE PULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN 10-14 YEARS OF AGE. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 24, n. 8, p. 743–744, ago. 2005.

MARAIS, B. J. et al. State of the Art Childhood Pulmonary Tuberculosis Old Wisdom and New Challenges. **Respir Crit Care Med**, v. 10, p. 1078–1090, 2006a.

MARAIS, B. J. et al. The spectrum of disease in children treated for tuberculosis in a highly endemic area [Unresolved Issues]. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 10, p. 732–738, 2006b.

MATTOS, P. C. **TIPOS DE REVISÃO DE LITERATURA**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.ip.usp.br/portal/images/biblioteca/revisao.pdf>>. Acesso em: 14 jan. 2021.

MBUAGBAW, L. et al. **Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses** Systematic Reviews BioMed Central Ltd., , 12 abr. 2017.

MENZIES, R.; VISSANDJEE, B.; AMYOT, D. Factors associated with tuberculin reactivity among the foreign-born in Montreal. **American Review of Respiratory Disease**, v. 146, n. 3, p. 752–756, 1992.

MEYVISCH, P. et al. Evaluation of six months sputum culture conversion as a surrogate endpoint in a multidrug resistant-tuberculosis trial. **PLoS ONE**, v. 13, n. 7, 1 jul. 2018.

MOHER, D. et al. Guidelines and Guidance Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. 2009.

MOUNT, F. W.; FEREBEE, S. H. Preventive effects of isoniazid in the treatment of primary tuberculosis in children. **The New England journal of medicine**, v. 265, p. 713–721, 1961.

MUKHERJEE, A. et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol in HIV-infected Indian children. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 20, n. 5, p. 666–672, 1 maio 2016.

ORCAU, A.; CAYLÀ, J. A.; MARTÍNEZ, J. A. Present epidemiology of tuberculosis. Prevention and control programs. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 29, n. SUPPL. 1, p. 2–7, 1 mar. 2011.

PASIPANODYA, J. G. et al. Serum Drug Concentrations Predictive of Pulmonary Tuberculosis Outcomes. 2013.

PEASE, C. et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: A systematic review with network meta-analyses. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, 11 abr. 2017.

RAMACHANDRAN, G. et al. Low Serum Concentrations of Rifampicin and Pyrazinamide Associated with Poor Treatment Outcomes in Children with Tuberculosis Related to HIV Status. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 35, n. 5, p. 530–534, 1 maio 2016.

RIERA, R.; ABREU, M. M. DE; CICONELLI, R. M. Revisões Sistemáticas e Metanálises na Reumatologia Systematic Review and Meta-analyses Rheumatology. **Rev Bras Reumatol**. 2006.

RILEY, R. L. Airborne infection. **The American Journal of Medicine**, v. 57, n. 3, p. 466–475, set. 1974.

ROEVER, L. Compreendendo os estudos de revisão sistemática. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 15, n. 2, p. 127–157, 2017.

RYNDAK, M. B.; LAAL, S. **Mycobacterium tuberculosis Primary Infection and Dissemination: A Critical Role for Alveolar Epithelial Cells** *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* Frontiers Media S.A., , 21 ago. 2019.

SALGAME, P. **MMPs in tuberculosis: Granuloma creators and tissue destroyers** *Journal of Clinical Investigation* American Society for Clinical Investigation, , 2 maio 2011.

SALGAME, P. et al. **Latent tuberculosis infection - Revisiting and revising concepts** *Tuberculosis* Churchill Livingstone, , 1 jul. 2015.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. ESTUDOS DE REVISÃO SISTEMÁTICA: UM GUIA PARA SÍNTESE CRITERIOSA DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n. 1, p. 83–89, 2007.

SANTOS, A. P.; SILVA, D. R.; MELLO, F. C. DE Q. **In the time of strategies to end tuberculosis, prevention is better than treatment** *Jornal Brasileiro de Pneumologia* Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, , 2020.

SANTOS, B. A. et al. Tuberculose em crianças e adolescentes: uma análise epidemiológica e espacial no estado de Sergipe, Brasil, 2001-2017. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 8, p. 2939–2948, 1 ago. 2020.

SANTOS, B. A.; CRUZ. Tuberculosis among children and adolescents: An epidemiological and spatial analysis in the state of Sergipe, Brazil, 2001-2017.

Ciencia e Saude Coletiva, v. 25, n. 8, p. 2939–2948, 1 ago. 2020.

SEDDON, J. A. et al. Levofloxacin versus placebo for the prevention of tuberculosis disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: study protocol for a phase III cluster randomised controlled trial (TB-CHAMP). 2018.

SELWYN, P. A. et al. A Prospective Study of the Risk of Tuberculosis among Intravenous Drug Users with Human Immunodeficiency Virus Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 320, n. 9, p. 545–550, 2 mar. 1989.

SHAH, I. et al. Pharmacokinetics of isoniazid in children with tuberculosis—A comparative study at two doses. **Pediatric Pulmonology**, p. ppul.24624, 7 jan. 2020.

SINGH M, MOOSA NV, KUMAR L, S. M. **Role of gastric lavage and broncho-alveolar lavage in the bacteriological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis** - **PubMed**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10992330/>>. Acesso em: 5 jan. 2021.

SMITH, I. Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence *Clinical Microbiology Reviews*. **American Society for Microbiology (ASM)**, 1 jul. 2003.

SOBIERAJ, D. M. et al. Methods used to conduct and report Bayesian mixed treatment comparisons published in the medical literature: A systematic review. **BMJ Open**, 2013.

SPYRIDIS, N. P. et al. The Effectiveness of a 9-Month Regimen of Isoniazid Alone versus 3- and 4-Month Regimens of Isoniazid plus Rifampin for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children: Results of an 11-Year Randomized Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 6, p. 715–722, 15 set. 2007.

SREEVATSAN, S. et al. Restricted structural gene polymorphism in the Mycobacterium tuberculosis complex indicates evolutionarily recent global

dissemination. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 94, n. 18, p. 9869–9874, 2 set. 1997.

STAGG, H. R. et al. Temporal Factors and Missed Doses of Tuberculosis Treatment: A Causal Associations Approach to Analyses of Digital Adherence Data. **Annals of the American Thoracic Society**, 20 dez. 2019.

STARKE, J. R. et al. Interferon- γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. **Pediatrics**, v. 134, n. 6, p. e1763–e1773, 1 dez. 2014.

STEIMBACH, L. M. **Análise de custo-efetividade das formulações de anfotericina B.** [s.l.] Universidade Federal do Paraná, 2016.

STENNIS, N. L. et al. Treatment for Tuberculosis Infection with 3 Months of Isoniazid and Rifapentine in New York City Health Department Clinics. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 1, p. 53–59, 1 jan. 2016.

TARANTINO, A. B. **DOENÇAS PULMONARES**. 6 ed ed. Rio de Janeiro, 2008.

TEIXEIRA, G. M. **Biossegurança em tuberculose – já era tempo.** Disponível em:

THE COCHRANE COLLABORATION. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training**. Disponível em: <<https://training.cochrane.org/handbook/current>>. Acesso em: 27 fev. 2021.

TONIN, F. S. **REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DE NOVOS ANTIPSICOTICOS PARA O TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA**. 2017. UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. 2017.

TONIN, F. S. et al. Network meta-analysis: A technique to gather evidence from direct and indirect comparisons *Pharmacy Practice*. **Grupo de Investigacion en Atencion Farmaceutica**, 1 jan. 2017.

TONIN, S. **Avaliação do uso das meta-análises em rede e sua importância para a prática clínica**. 2019. 244 f. Tese (doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 2019.

TURNER, R. D.; BOTHAMLEY, G. H. Cough and the transmission of tuberculosis *Journal of Infectious Diseases*. **Oxford University Press**, 1 maio 2015.

UMAN, L. S. INFORMATION MANAGEMENT FOR THE BUSY PRACTITIONER Systematic Reviews and Meta-Analyses Information Management for the Busy Practitioner. **J Can Acad Child Adolesc Psychiatry**. 2011.

UNITAID. **Sanofi inks pact with Unitaaid; to reduce TB drug Rifapentine price by 70%**. Disponível em: <<https://economictimes.indiatimes.com/industry/healthcare/biotech/pharmaceuticals/sanofi-inks-pact-with-unitaid-to-reduce-tb-drug-rifapentine-price-by-70/articleshow/71836241.cms?from=mdr>>. Acesso em: 27 fev. 2021.

VALENÇA, M. S. et al. Tuberculose em presídios brasileiros: Uma revisão integrativa da literatura *Ciencia e Saude Coletiva*. **Associacao Brasileira de Pos - Graduacao em Saude Coletiva**, 1 jul. 2016.

VAN LETH, F.; VAN DER WERF, M. J.; BORGDORFF, M. W. Prevalence of tuberculous infection and incidence of tuberculosis; a re-assessment of the Styblo rule. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 86, n. 1, p. 20–26, jan. 2008.

VAN VALKENHOEF, G. et al. ADDIS: A decision support system for evidence-based medicine. **Decision Support Systems**, v. 55, n. 2, p. 459–475, maio

2013.

VENÂNCIO, T. S.; TUAN, T. S.; NASCIMENTO, L. F. C. Indidence of tuberculosis in children in the state of São Paulo, Brazil, under spatial approach. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 20, n. 5, p. 1541–1547, 2015.

VERONIKI, A. A.; HIGGINS, H. S. V.; SALANTI, G. Evaluation of inconsistency in networks of interventions. **International Journal of Epidemiology**, v. 42, n. 1, p. 332–345, fev. 2013.

VILLARINO, M. E. 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. v. 169, n. 3, p. 247–255, 2015.

WALLACE, J. M. et al. Bronchoscopy and transbronchial biopsy in evaluation of patients with suspected active tuberculosis. **The American Journal of Medicine**, v. 70, n. 6, p. 1189–1194, 1 jun. 1981.

WELLS, W. F. Airborne Contagion and Air Hygiene. An Ecological Study of Droplet Infections. **Airborne Contagion and Air Hygiene. An Ecological Study of Droplet Infections.**, 1955.

WELLS, W. F.; RATCLIFFE, H. L.; CRUMB, C. On the mechanics of droplet nuclei infection: II. Quantitative experimental air-borxr tuberculosis in rabbits. **American Journal of Epidemiology**, v. 47, n. 1, p. 11–28, 1948.

WHO. **Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children.** 2006.

WHO. **IMPLEMENTING THE WHO STOP TB STRATEGY A handbook for national tuberculosis control programmes.** 2008.

WHO. **The end TB STraTegy global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 a.** 2015.

WHO. **Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic**

management of drug-resistant tuberculosis. 2014.

WHO. **Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. 2017.**

WHO. **Latent tuberculosis infection Updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018.**

WHO. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. 2018b.

WHO. **Global tuberculosis report 2019.** Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/global-tuberculosis-report-2019>>. Acesso em: 13 fev. 2021a.

WHO. **Tuberculosis.** Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1>. Acesso em: 27 fev. 2021b.

WHO. **WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment.** [s.l: s.n.].

ZAR, H. J. et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: Randomised controlled trial. **British Medical Journal**, v. 334, n. 7585, p. 136–139, 20 jan. 2007.

ZHANG, Y. T H E M A G I C B U L L E T S A N D T U B E R C U L O S I S. n. 2, 2005.

ZUMLA, A. et al. The WHO 2014 Global tuberculosis report-further to go. **The Lancet Global Health.** Elsevier Ltda, 1 jan. 2015.

APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

MEDLINE (via PUBMED)

Infant[MH] OR Child[MH] OR Adolescent[MH] OR infant*[TIAB] OR child*[TIAB]
OR adolescent*[TIAB] OR pediatric*[TIAB]

AND

Tuberculosis[MH] OR tuberculosis[TIAB] OR “Koch Disease”[TIAB] OR
tuberculoses[TIAB]

AND

clofazimine[TIAB] OR ethambutol[TIAB] OR gatifloxacin[TIAB] OR
levofloxacin[TIAB] OR linezolid[TIAB] OR moxifloxacin[TIAB] OR
ofloxacin[TIAB] OR meropenem[TIAB] OR rifampicin[TIAB] OR
pyrazinamide[TIAB] OR streptomycin[TIAB] OR amikacin[TIAB] OR
bedaquiline[TIAB] OR delamanid[TIAB] OR pasiniazide[TIAB] OR
isoniazid[TIAB] OR rifabutin[TIAB] OR pretomanid[TIAB] OR ethionamide[TIAB]
OR fluoroquinolones[TIAB] OR rifapentine[TIAB] OR kanamycin[TIAB] OR
protoionamide[TIAB] OR ceftazidime[TIAB] OR avibactam[TIAB] OR
faropenem[TIAB] OR amoxicillin[TIAB] OR clarithromycin[TIAB] OR
terizidone[TIAB] OR paraminosalicylic[TIAB] OR capreomycin[TIAB] OR
imipenem[TIAB] OR cilastatin[TIAB]

AND

“clinical trial”[TIAB] OR “clinical study”[TIAB] OR “clinical trials as topic”[MH] OR
“clinical trial”[PT] OR random*[TIAB] OR “random allocation”[MH] OR
(controlled[TIAB] AND (trial[TIAB] OR study[TIAB]))

SCOPUS

TITLE-ABS (tuberculosis OR tuberculoses) AND TITLE-ABS (clofazimine
OR ethambutol OR gatifloxacin OR levofloxacin OR linezolid OR
moxifloxacin OR ofloxacin OR meropenem OR rifampicin OR
pyrazinamide OR streptomycin OR amikacin OR bedaquiline OR
delamanid OR pasiniazide OR isoniazid OR rifabutin OR pretomanid OR
ethionamide OR fluoroquinolones OR rifapentine OR kanamycin OR

protoionamide OR ceftazidime OR avibactam OR faropenem OR
amoxicillin OR clarithromycin OR terizidone OR paraminosalicylic OR
capreomycin OR imipenem OR cilastatin) AND TITLE-ABS ("clinical trial"
OR "clinical study" OR randomized OR "controlled trial") AND (infant OR
child* OR adolescent* OR pediatric*) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")

APÊNDICE 2 - ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SITEMÁTICA

DEBRE, R.; PERDRIZET, S.; LOTTE, A.; NAVEAU, M.; LERT, F. Isoniazid chemoprophylaxis of latent primary tuberculosis: In five trial centres in France from 1959 to 1969. *International Journal of Epidemiology*, v. 2, n. 2, p. 153–160, 1973.

EGSMOSE, T.; ANG'AWA, J. O.; POTI, S. J. The use of isoniazid among household contacts of open cases of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 33, n. 3, p. 419–33, 1965.

MADHI, S. A.; NACHMAN, S.; VIOLARI, A.; et al. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. *New England Journal of Medicine*, v. 365, n. 1, p. 21–31, 2011. Massachusetts Medical Society.

MOUNT, F. W.; FEREBEE, S. H. Preventive effects of isoniazid in the treatment of primary tuberculosis in children. *The New England journal of medicine*, v. 265, p. 713–721, 1961.

SPYRIDIS, N. P.; SPYRIDIS, P. G.; GELESME, A.; et al. The Effectiveness of a 9-Month Regimen of Isoniazid Alone versus 3- and 4-Month Regimens of Isoniazid plus Rifampin for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children: Results of an 11-Year Randomized Study. *Clinical Infectious Diseases*, v. 45, n. 6, p. 715–722, 2007.

VILLARINO, M. E.; SCOTT, G. N. A.; WEIS, S. E.; 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. , v. 169, n. 3, p. 247–255, 2015.

ZAR, H. J.; COTTON, M. F.; STRAUSS, S.; et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: Randomised controlled trial. *British Medical Journal*, v. 334, n. 7585, p. 136–139, 2007.

APÊNDICE 3 – ESTUDOS EXCLUÍDOS APÓS A LEITURA NA ÍNTEGRA E JUSTIFICATIVAS

AUTOR/ANO	TÍTULO DO ARTIGO	MOTIVO DE EXCLUSÃO
BOBROWITZ, I. D. 1979.	Ethambutol compared to rifampin in original treatment of pulmonary tuberculosis	População: Idade acima de 15 anos.
FELTEN, M. K.; 1989.	Random variation in tuberculin sensitivity in schoolchildren. Serial skin testing before and after preventive treatment for tuberculosis.	Não era ensaio clínico.
FRIGATI, L. J., 2011.	The impact of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis incidence setting.	Reportava mesmo ensaio clínico (Zar, et al, 2007).
GRAY, D. M.; 2014.	Isoniazid preventive therapy in HIV-infected children on antiretroviral therapy: A pilot study.	Reportava mesmo ensaio clínico (Zar, et al, 2007).
KUMAR, L.; 1990.	A randomized trial of fully intermittent vs. daily followed by intermittent short course chemotherapy for childhood tuberculosis.	Tratamento para tuberculose ativa
LE ROUX, S. M.; 2013.	Safety of long-term isoniazid preventive therapy in children with HIV: A comparison of two dosing schedules.	Reportava mesmo ensaio clínico (Zar, et al, 2007).
LORBER, J., 1961.	Isoniazid in primary tuberculosis in infancy: A controlled clinical trial.	Tratamento para tuberculose ativa
MEYVISCH, P., 2018.	Evaluation of six months sputum culture conversion as a surrogate endpoint in a multidrug resistant-tuberculosis trial.	Não reporta a idade.
SEDDON, J. A.; 2018..	Levofloxacin versus placebo for the prevention of tuberculosis disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: study protocol for a phase III cluster randomised controlled trial (TB-CHAMP).	Estudo em andamento.

APÊNDICE 4 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA – ESCORE DE JADAD

ESTUDO (AUTOR/ANO)	ESTUDO FOI DESCRITO COMO RANDOMIZADO?	A RANDOMIZAÇÃO FOI DESCRITA E É ADEQUADA?	O ESTUDO FOI DUPLO-CEGO?	O CEGAMENTO DESCRITO É ADEQUADO?	FORAM ESCRITAS AS PERDAS E EXCLUSÃO?	TOTAL JADAD
T. EGSMOSE / 1965	1	0	1	1	0	3
Zar et al / 2007	1	1	0	0	1	3
Nikos P. Spyridis / 2007	1	1	0	0	1	3
Madhi SA / 2011	1	1	1	0	1	4
Mount FW / 1961	1	0	1	1	1	4
Debre / 1973	1	0	0	0	0	1
Villarino M. E. et al. (2015)	1	1	0	0	1	3

FONTE: A autora (2021).

NOTA: Pontuação obtida para cada estudo na Escala de Jadad. Total ≥ 3 pontos indicam boa qualidade metodológica.

APÊNDICE 5 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Autor/Ano	Geração da sequência de randomização	Sigilo de Alocação	Cegamento de participantes e equipe	Cegamento na avaliação de desfecho	Dados incompletos de desfechos	Relato seletivo de desfechos	Outras fontes de viéses
	Viés de Seleção		Viés de Performance	Viés de Detecção	Viés de Atrito	Viés de Relato	Outros viéses
T. EGSMOSE / 1965	INCERTO	ALTO	INCERTO	ALTO	INCERTO	BAIXO	ALTO
Zar et al / 2007	ALTO	ALTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	INCERTO
Nikos P. Spyridis / 2007	INCERTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	INCERTO
Madhi SA / 2011	BAIXO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	BAIXO	BAIXO	ALTO
Mount FW / 1961	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
Debre / 1973	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO
Villarino M. E. et al. (2015)	BAIXO	INCERTO	ALTO	ALTO	BAIXO	BAIXO	INCERTO

FONTE: A autora (2021)

**APÊNDICE 6 - PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS RELATADOS NOS
ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO**

ECR	Drogas	N. Adversos Sérios	Eventos Neuropatia	Náusea	Vômito	Aumento das Enzimas Hepáticas	Febre	Influenza	Erupção Cutânea (Rush)	Eventos Hematológicos	Cardiotoxicidade
Madhi	INH 10 a 20 mg/kg/dia (pacientes com HIV)	273	53	66	-	3	6	-	0	5	0
	INH 10 a 20 mg/kg/dia (pacientes sem HIV)	403	25	51	-	3	6	-	0	1	1
	Placebo (pacientes com HIV)	274	39	78	-	3	6	-	1	1	0
	Placebo (pacientes sem HIV)	401	17	51	-	6	5	-	0	0	0
	INH 10 mg/kg/dia	200	13	-	-	-	12	-	-	-	-
	INH + RIF 10 mg/kg/dia	220	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Villarino	INH 15 a 25 mg/kg/semanal + RIP 300-900 mg semanal	471	-	-	2	-	-	-	3	-	-
	INH 5 a 10 mg/kg/dia	434	-	-	1	-	-	1	-	-	-
	INH 10 mg/kg/dia ou 3x semana	132	5	-	-	-	-	-	-	-	-
Zar	Placebo	131	8	-	-	-	2	-	-	11	-

FONTE: A autora (2021)

APÊNDICE 7 – GRADE

Intervenção: Tratamento preventivo de tuberculose
Comparação: Placebo

Drogas	N estudos	Desenho do estudo	Qualidade	Inconsistência	Indireta	Imprecisão	Outros fatores	Avaliação Final
Incidência de tuberculose								
Isoniazida 4 a 6 mg/kg/dia	1	ECR Mount et al, 1961	Não sério	Não sério	Não sério	Sério [OR 6.11, 95% ICr 1.42-14.54]	Não sério	Moderado
Isoniazida 5 a 15 mg/kg/dia	1	ECR Debre et al, 1973	Sério: (Randomização inadequada e open label)	Não sério	Não sério	Não sério [OR 2.60, 95% ICr 0.89-8.45]	Não sério	Baixo
Isoniazida 5 a 10 mg/kg/dia	1	ECR Egsmose et al, 1965	Sério: (financiamento)	Não sério	Não sério	Sério [OR 6.12, 95% ICr 1.10-113.95]	Não sério	Baixo
Isoniazida 10 a 20 mg/kg/dia	1	ECR Madhi, 2011	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério [OR 1.17, 95% ICr 0.49-2.90]	Não sério	Alto
Isoniazida 10 mg/kg/dia	1	ECR Zar et al, 2006/	Não sério	Não sério	Não sério	Sério [OR 15.02, 95% ICr 1.43-183.11]	Não sério	Moderado
Isoniazida 10 mg/kg/3 vezes na semana	1	ECR Zar et al, 2006/	Não sério	Não sério	Não sério	Sério [OR 3.69, 95% ICr 0.66-29.04]	Não sério	Moderado
Morte								
Isoniazida 4 a 6 mg/kg/dia	1	ECR Mount et al, 1961	Não sério	Não sério	Não sério	Sério [OR 5.15, 95% ICr 0.48-98.95]	Não sério	Moderado
Isoniazida 5 a 10 mg/kg/dia	1	ECR Egsmose et al, 1965	Sério: (financiamento)	Não sério	Não sério	Não sério [OR 1.07, 95% ICr 0.22-5.57]	Não sério	Moderado
Isoniazida 10 a 20 mg/kg/dia	1	ECR Madhi, 2011	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério [OR 1.32, 95% ICr	Não sério	Alto

APÊNDICE 8 – GRÁFICOS COMPLETOS DA ANÁLISE SUCRA (META-ANÁLISE EM REDE)

GRÁFICO A8a – INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE

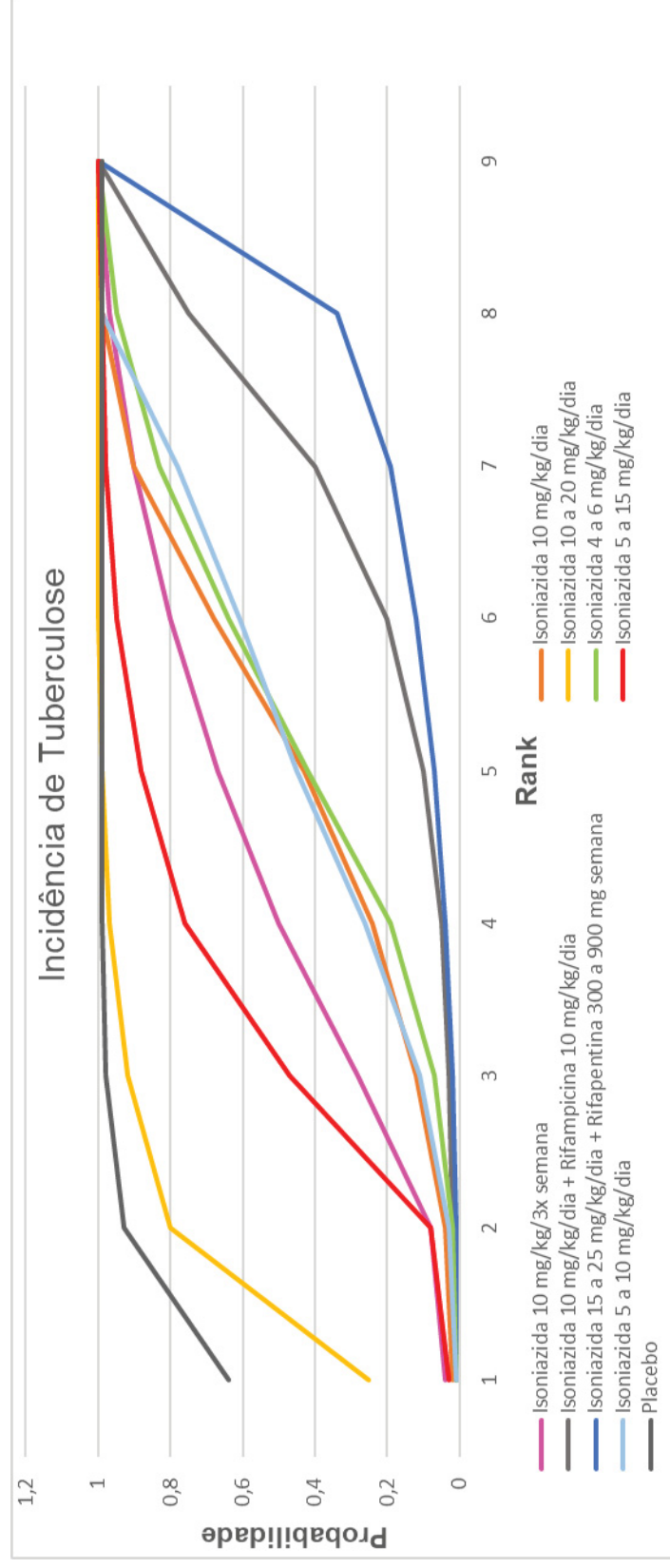


GRÁFICO A8b – INCIDÊNCIA DE MORTE

