

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Avaliação do rastreamento anual da tuberculose na população privada de liberdade dos municípios de Campo Grande e Dourados, Mato Grosso do Sul

ANDREA DA SILVA SANTOS

Dourados - MS

2020

ANDREA DA SILVA SANTOS

Avaliação do rastreamento anual da tuberculose na população privada de liberdade dos municípios de Campo Grande e Dourados, Mato Grosso do Sul

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Doenças Crônicas e Infecto-parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Júlio Henrique Rosa Croda.

Dourados – MS

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

S237a Santos, Andrea Da Silva

Avaliação do rastreamento anual da tuberculose na população privada de liberdade dos municípios de Campo Grande e Dourados, Mato Grosso do Sul [recurso eletrônico] / Andrea Da Silva Santos. -- 2022.

Arquivo em formato pdf.

Orientador: Julio Henrique Rosa Croda.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2020.

Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:

<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. Triagem em massa. 2. Tuberculose. 3. Estratégias. 4. Prisões. 5. Custo-efetividade. I. Croda, Julio Henrique Rosa. II. Título.

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

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.



UFGD

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
DA SAÚDE

ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO APRESENTADA POR **ANDREA DA SILVA SANTOS** ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO “DOENÇAS CRÔNICAS E INFECTO-PARASITÁRIAS”.

Aos sete dias do mês de dezembro de dois mil e vinte, às 13 horas, em sessão pública, realizou-se por videoconferência a Defesa de Tese de Doutorado intitulada “**Avaliação do rastreamento anual da tuberculose na população privada de liberdade dos municípios de Campo Grande e Dourados, Mato Grosso do Sul**” apresentada pela aluna **Andrea da Silva Santos**, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, à Banca Examinadora constituída pelos membros: Prof. Dr. Júlio Henrique Rosa Croda - PPGCS/UFGD (presidente), Dr.^a Simone Simionatto - PPGCS/UFGD, Dr.^a Anamaria Mello Miranda Paniago/UFMS, Dr.^a Ethel Leonor Noia Maciel/UFES e Dr.^a Margareth Maria Pretti Dalcolmo/Fiocruz. Iniciados os trabalhos, a presidência deu a conhecer à candidata e aos integrantes da Banca as normas a serem observadas na apresentação da Tese. Após a candidata ter apresentado a sua explanação, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições. Terminada a Defesa, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou aos trabalhos de julgamento, tendo sido a candidata considerada **APROVADA**, fazendo *jus* ao título de **DOUTORA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**. **O membro da banca abaixo assinado atesta que todos os membros participaram de forma remota¹ desta defesa de tese, considerando a candidata APROVADA, conforme declarações anexas.** Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelo membro da Comissão Examinadora.

Dr. Júlio Henrique Rosa Croda - PPGCS/UFGD _____

Dr.^a Simone Simionatto - PPGCS/UFGD (participação remota)

Dr.^a Anamaria Mello Miranda Paniago/UFMS (participação remota)

Dr.^a Ethel Leonor Noia Maciel/UFES (participação remota)

Dr.^a Margareth Maria Pretti Dalcolmo/Fiocruz (participação remota)

Dourados, 07 de dezembro de 2020.

¹ Participação remota dos membros da banca conforme § 3º do Art. 1º da Portaria RTR/UFGD n. 200, de 16/03/2020 e Art. 2º e 5º da Instrução Normativa PROPP/UFGD Nº 1, de 17/03/2020

ATA HOMOLOGADA EM: ___/___/___, PELA PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA / UFGD.

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho ao meu pai,
que me ensinou a importância
do conhecimento para minha vida.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me ajudar, proteger, e ser essencial em minha vida.

Ao meu pai, que não está mais entre nós, mas sempre teve como objetivo de vida proporcionar a minha educação e da minha irmã, da forma mais amável possível.

A minha mãe, irmã e toda minha família que, com muito carinho, me compreenderam, apoiaram e não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

Ao meu companheiro de vida, Alex Same por todo o incentivo e apoio emocional.

Ao Professor e Orientador Julio Croda, meu agradecimento especial pela oportunidade dada desde o primeiro contato em 2011, pela orientação neste momento de grande aprendizado e pelos ensinamentos.

À Universidade Federal da Grande Dourados, especialmente ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e a Faculdade de Ciências da Saúde, por ter me proporcionado a oportunidade de realizar este doutorado.

À Agepen, pela colaboração e apoio logístico nos estabelecimentos penitenciários.

Ao Instituto Nacional de Saúde (NIH) dos Estados Unidos, pelo fomento financeiro, que possibilitou a realização deste estudo.

Ao Grupo de Pesquisa em Tuberculose, pelo suporte na realização deste estudo.

À Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso do Sul, pelo apoio financeiro e apoio logístico para realização do estudo.

A todos os participantes do estudo, que prontamente aceitaram participar.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação.

EPÍGRAFE

Educar é preciso

Reduto da covardia
Inimiga da Solidão
Ela nunca está sozinha
É a cela da prisão
Que não recupera ninguém
Deturpa o cidadão

Mentes ociosas, vazias a pensar
Muitas maquinando o mal
Poucas delas a sonhar

Aumentar penas, construir presídios
Não é a solução
Temos que instigar a sonhar,
Investir em educação,
Ressocializar, ensinar uma profissão

Pois o homem que não sonha
É um ser sem compaixão
Sonho é o que vem à mente
Desejo do coração

Sonhar alto é preciso,
Viver, estudar, realizar,
Tudo é possível
Ao estudante que sonhar

(Autor desconhecido)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1. Taxa mundial estimada de incidência da tuberculose em 2019. 20
- Figura 2. Coeficiente de incidência de tuberculose (por 100 mil habitantes), Brasil, 2009-2018. 21

LISTA DE ABREVIATURAS

Agepen	Agência Estadual de Administração do Sistema Penitenciário
Aids	Síndrome da imunodeficiência adquirida (da sigla em inglês <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>)
BAAR	Bacilo álcool-ácido-resistente
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BK	Bacilo de Koch
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças (da sigla em inglês <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CNPCP	Conselho Nacional de Política Criminal e Penitenciária do Ministério da Justiça
Depen	Departamento Penitenciário Nacional.
DNA	Ácido desoxirribonucleico (da sigla em inglês <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DNC	Doença de notificação compulsória
EP	Estabelecimento penitenciário
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (da sigla em inglês <i>human immunodeficiency viruses</i>)
ILTb	Infecção latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
InfoPen	Informações Penitenciárias
MTb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização mundial de saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PCR	Reação em cadeia da polimerase (da sigla em inglês <i>polymerase chain reaction</i>)
PVHIV	Pessoa vivendo com HIV
PPL	População privada de liberdade
RIF	Rifampicina
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SR	Sintomático respiratório
Tb	Tuberculose
TDO	Tratamento diretamente observado
TRM	Teste rápido molecular
TST	Teste tuberculínico

Avaliação do rastreamento anual da tuberculose na população privada de liberdade dos municípios de Campo Grande e Dourados, Mato Grosso do Sul

RESUMO

Introdução: A tuberculose (TB) é uma das principais causas de morbimortalidade entre populações privadas de liberdade em todo o mundo. Foi realizado a triagem em massa para TB em três estabelecimentos penitenciários (EP), onde foi avaliado o rendimento, eficiência e custos associados às estratégias de triagem e foi testado swab oral como possível complemento ou substituto do escarro no diagnóstico da TB.

Métodos: Entre 2017 e 2018, os privados de liberdade de três EP no Mato Grosso do Sul foram triados para TB por avaliação dos sintomas, radiografia de tórax, teste Xpert MTB/RIF 4ª geração e cultura de escarro. As radiografias de tórax foram pontuadas por um algoritmo de interpretação automatizado (Detecção Assistida por Computador para Tuberculose [CAD4TB]) que foi calibrado localmente para estabelecer um limiar de positividade. Quatro estratégias de diagnóstico foram avaliadas. O rendimento (porcentagem do total de casos encontrados) e a eficiência (prevalência entre os selecionados) foram avaliados para cada estratégia. Foi calculado o custo unitário para estimar os custos de cada triagem ou teste de diagnóstico e foi calculado o custo por caso detectado para cada estratégia. Para o subestudo do swab oral participaram 128 indivíduos com tuberculose pulmonar confirmada pelo Xpert MTB/RIF e 128 controles que tiveram resultados negativos no Xpert MTB/RIF e na cultura de escarro. Foram coletados dois swabs orais por participante, antes do início do tratamento.

Resultados: Foram triados 5.387 privados de liberdade, dos quais 214 (3,9%) foram diagnosticados com TB pulmonar. Em comparação com outras estratégias de triagem iniciadas com radiografia ou sintomas respiratórios, a triagem de todos os participantes com Xpert MTB/RIF detectou 74% de todos os casos de TB a um custo de US\$ 249 por caso detectado. A realização da triagem com Xpert MTB/RIF apenas em participantes com sintomas teve um custo semelhante por caso diagnosticado (US\$ 255), mas perdeu 35% a mais de casos (73 versus 54) em comparação com a triagem com Xpert MTB/RIF para todos os participantes. No subestudo do swab oral, a especificidade foi de 100% (128/128). Nos participantes com alta carga micobacteriana no escarro, a sensibilidade combinada foi de 90% (N = 9/10). Nos participantes com carga micobacteriana média no escarro, a sensibilidade combinada foi de 79% (N = 23/29).

Conclusões: Neste estudo prospectivo em três EP em um país com alta carga de TB, testar todos os privados de liberdade com escarro Xpert MTB/RIF é considerada uma abordagem sensível, mantendo-se rentável. Esses resultados apoiam o uso do Xpert MTB/RIF para triagem em massa em EP endêmicas para TB. Os dados sugerem que a amostra de swab oral, testada por Xpert MTB/RIF, tem sensibilidade comparável ao escarro em participantes com alta e média carga micobacteriana no escarro. A coleta do swab oral pode ser uma estratégia usada em privados de liberdade que não conseguiram coletar escarro ou em EP com alta carga de TB. Mais estudos são necessários para identificar estratégias alternativas de triagem nesta população.

Palavras Chave: Triagem em massa, tuberculose, estratégias, prisões, custo-efetividade.

Evaluation of annual tuberculosis screening in prisoners in the municipalities of Campo Grande and Dourados, Mato Grosso do Sul

ABSTRACT

Background: Tuberculosis (TB) is a major cause of morbidity and mortality among incarcerated populations globally. We performed mass TB screening in 3 prisons and assessed yield, efficiency, and costs associated with various screening algorithms and we evaluated whether the oral swab could be a substitute or supplement for sputum in the diagnosis of TB.

Methods: Between 2017 and 2018, inmates from the 3 prisons in Mato Gross do Sul were screened for TB by symptom assessment, chest radiography, sputum testing by Xpert MTB/RIF fourth-generation assay, and culture. Chest radiographs were scored by an automated interpretation algorithm (Computer-Aided Detection for Tuberculosis [CAD4TB]) that was locally calibrated to establish a positivity threshold. Four diagnostic algorithms were evaluated. We assessed the yield (percentage of total cases found) and efficiency (prevalence among those screened) for each algorithm. We performed unit costing to estimate the costs of each screening or diagnostic test and calculated the cost per case detected for each algorithm. For the oral swab sub-study, we enrolled 128 individuals with pulmonary tuberculosis confirmed by sputum Xpert testing, and 128 controls who tested negative by sputum culture and Xpert. We collected two oral swabs by participant, prior to starting treatment.

Results: We screened 5,387 prisoners, of whom 214 (3.9%) were diagnosed with TB. Compared to other screening strategies initiated with chest radiography or symptoms, the trial of all participants with a single Xpert MTB/RIF sputum test detected 74% of all tuberculosis cases at a cost of US\$249 per case detected. Performing Xpert MTB/RIF screening tests only on those with symptoms had a similar cost per case diagnosed (US\$255) but missed 35% more cases (73 vs 54) as screening all inmates. At the oral swab sub-study, the specificity was 100% (128/128). In participants with high mycobacterial load in the sputum, the combined sensitivity was 90% (N = 9/10). In the participants with medium mycobacterial load in the sputum, the combined sensitivity was 79% (N=23/29).

Conclusion: In this prospective study in 3 prisons in a high TB burden country, we found that testing all inmates with sputum Xpert MTB/RIF was a sensitive approach, while remaining cost-efficient. These results support use of Xpert MTB/RIF for mass screening in TB-endemic prisons. Our data suggest that oral swab sampling, assayed by Xpert MTB/RIF, has comparable sensitivity to sputum in participants with high and medium mycobacterial load in the sputum. The collection of the oral swab could be a strategy used in prisoners who were unable to collect sputum or in prisons with a high-burden TB. Further studies are needed to identify alternative screening strategies in this population.

Keywords: Mass screening, tuberculosis, algorithms, prisons, cost-effectiveness.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 Tuberculose.....	13
2.1.1 Diagnóstico, tratamento e medidas de controle.....	15
2.1.2 Panorama Epidemiológico da Tuberculose.....	19
2.2. População privada de liberdade.....	22
2.2.1 A Tuberculose em Estabelecimentos Penitenciários.....	23
2.2.2 Estratégias para Triagem de Tuberculose em Estabelecimentos Penitenciários.....	24
3 OBJETIVOS.....	29
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
5 APÊNDICES.....	35
Artigo 1: Yield, Efficiency and Costs of Mass Screening Algorithms for Tuberculosis in Brazilian Prison.....	36
Artigo 2: Oral swab testing by Xpert® MTB/RIF Ultra for mass tuberculosis screening in prisons.....	65
6 CONCLUSÕES.....	69
7 ANEXOS.....	71
7.1 Termo De Consentimento Livre e Esclarecido.....	72
7.2 Aprovação do Comitê de Ética.....	74
7.3 Editorial em homenagem ao artigo Yield, Efficiency and Costs of Mass Screening Algorithms for Tuberculosis in Brazilian Prisons.....	82

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) mantém-se como grave problema de saúde pública em todo o mundo, em especial nos países de baixa e média renda, como o Brasil. Mesmo diante de todos os esforços para diminuir a incidência da TB no mundo, seu declínio ainda está longe das metas propostas pela OMS.

A população privada de liberdade (PPL) é considerada como uma população de elevado risco para aquisição de infecções relacionadas às condições de confinamento. Os estabelecimentos penitenciários (EP) são ambientes propícios para a transmissão da TB, pois reúnem indivíduos com altos índices de tabagismo, etilismo e abuso de drogas, com celas superlotadas, pouco ventiladas e com limitado acesso aos cuidados de saúde e diagnóstico da TB.

Entre as doenças mais importantes na PPL está a TB, que apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, continua sendo a terceira causa principal de morte entre as doenças infecciosas em todo o mundo (LANCET, 2015). Este cenário no Brasil, que tem a terceira maior PPL do mundo (DEPEN, 2017) e a incidência de TB aumentando nos últimos 10 anos entre a PPL, apresenta um desafio ao cumprimento das metas de eliminação da doença.

As diretrizes nacionais e internacionais para o controle da TB nos EP, recomenda a triagem sistemática, utilizando a avaliação padronizada dos sintomas e radiografia de tórax para identificar os indivíduos que necessitam de uma investigação mais aprofundada (BONE *et al.*, 2000; SANCHEZ *et al.*, 2005; OMS, 2019). A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o rastreamento em massa para TB ativa entre a PPL (BONE *et al.*, 2000; OMS, 2019) como medida de controle para lidar com a alta carga da doença nos EP.

No entanto, não há orientações específicas sobre a forma como essa triagem deva ser conduzida para maximizar a eficiência no diagnóstico da TB. Em particular, restam questões críticas sobre a eficiência da triagem por sintomas clínicos de TB, microbiológica (cultura de escarro), molecular (Xpert MTB/RIF) e radiológica (radiografia de tórax), sobre o número de exames que devem ser realizados e se as variáveis demográficas ou fatores de risco relatados podem efetivamente identificar os indivíduos de alto risco para direcionar a triagem para TB.

Apesar das altas taxas de incidência e prevalência TB na PPL e da importância potencial dessa população na epidemia geral (BAUSSANO *et al.*, 2010; BOURDILLON *et al.*, 2017; CARBONE *et al.*, 2015; MABUD *et al.*, 2019; PAIÃO *et al.*, 2016), existem poucos estudos

que avaliaram a eficiência e os custos de diferentes abordagens para a triagem de TB entre populações privadas de liberdade. Além disso, os estudos que relatam o rendimento da TB detectada nos EP raramente comparam metodologias distintas de triagem ou relatam seus custos. Além disso, o uso de testes de diagnóstico molecular sensíveis, como o Xpert MTB/RIF, para rastreamento da TB na PPL não foi amplamente avaliado.

Estudos usando modelagem matemática sugerem que a triagem anual em massa pode reduzir a incidência da TB nos EP (LEGRAND *et al.*, 2008; MABUD *et al.*, 2019). No entanto, não há diretrizes específicas sobre como a triagem deve ser realizada. Devido aos custos e à falta de evidências sobre abordagens efetivas de triagem nessa população, poucos EP em países de baixa e média renda realizam triagem sistemática para TB.

Considerando a alta incidência de tuberculose, orçamentos limitados para serviços de saúde nos EP e natureza complexa da realização de intervenções de saúde pública em grupos expostos a risco, como a PPL, uma base de evidências para a implementação de estratégias de rastreamento para o diagnóstico da TB se faz necessária. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar diferentes abordagens e estratégias para a triagem de TB em EP, para que as mesmas pudessem ser implantadas em ambientes de alta transmissão.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Tuberculose

A TB é uma doença infecto-contagiosa causada pela micobactéria *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), conhecida como Bacilo de Koch (BK). A MTB é fino, ligeiramente curva e mede de 0,5 a 3 μm . É um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), aeróbio, de crescimento lento e com parede celular rica em lipídios (ácidos micólicos e arabinogalactano), conferindo baixa permeabilidade, reduz a efetividade da maioria dos antibióticos e facilita sua sobrevivência nos macrófagos (BRASIL, 2019).

Algumas dessas características fenotípicas permitem a identificação laboratorial do MTB, como o agrupamento dos bacilos em forma de ramos alongados e tortuosos, conhecidos como cordas. Além de compartilhar as características de outras micobactérias como a resistência à dessecação, à descoloração por álcool e ácido e a diversos agentes químicos e antibióticos (MANDELL; BENNETT'S, 2004; BRASIL, 2019).

A infecção causada pelo MTB pode acometer qualquer órgão do corpo, mas há a predileção por áreas onde a tensão de oxigênio é alta, devido sua aerobiose estrita, tornando o pulmão o principal local de infecção, responsável por mais de 85% dos casos registrados da doença (OMS, 2013; BRASIL, 2019). A probabilidade de uma infecção tuberculosa evoluir para doença ativa é determinada por características do bacilo e do hospedeiro infectado (MANDELL; BENNETT'S, 2004). Entre as formas extrapulmonares, que correspondem a 15%, as mais comuns são as pleurais e ganglionares periféricas, seguidas pelas geniturinárias, ósseas e oculares. Outras formas extrapulmonares, como a tuberculose-meningite e miliar, contribuem com 5% e 6%, respectivamente (BRASIL, 2019; SILVA, *et al.*, 2011).

A resposta inflamatória do hospedeiro é primordial para o desenvolvimento das diferentes formas clínicas da TB. A intensidade da inflamação é responsável pelos danos tissulares, uma vez que o processo de formação de cavernas, destruição óssea, estenoses e outras complicações inerentes ao local de manifestação da doença, decorrem de um processo exacerbado dos mecanismos inflamatórios e imunes (ALMEIDA, *et al.*, 2009).

O indivíduo com a forma pulmonar da doença pode transmitir o bacilo por meio de aerossóis durante a fala, tosse e espirro. A fala, o espirro e, principalmente, a tosse de um

paciente com TB pulmonar bacilífera libera no ar gotículas (aerossóis), de tamanhos variados, contendo o bacilo no seu interior. Os portadores de cavitação pulmonar com positividade no exame direto do escarro são os maiores disseminadores da doença (BRASIL, 2019).

Uma pessoa infectada por MTB pode desenvolver TB ativa em qualquer fase da vida. Após a primo-infecção, cerca de 90% dos indivíduos conseguem impedir a proliferação do bacilo, permanecendo o mesmo em estado de latência (CREVEL; MEEN, 2002). Aproximadamente 5% não conseguem impedir uma multiplicação bacilar e adoecem, geralmente, nos primeiros dois anos após a primo-infecção. Os outros 5% restantes, apesar de bloquearem a infecção, adoecem posteriormente por reativação desses bacilos ou em consequência de exposição a uma nova fonte de infecção (reinfecção exógena). A doença que se desenvolve nessas condições é chamada de pós-primária, na qual a forma clínica mais comum é a pulmonar (FERRAZ, *et al.*, 2006).

No indivíduo co-infectado pelo MTB e o vírus da imunodeficiência humana (da sigla em inglês HIV - *human immunodeficiency virus*), essa chance passa a ser de 8 a 10% ao ano. Uma pessoa com TB ativa pode infectar entre 10 a 15 pessoas por ano se não tratada. Os demais podem desenvolver uma forma latente que pode reativar frente a uma imunossupressão ou reinfecção exógena, ou podem ainda ter uma resposta efetiva e impedir que a infecção evolua para doença (BRASIL, 2019).

Tratando-se de um dos maiores determinantes para o desenvolvimento de doenças relacionadas aos agentes infecciosos, de forma geral, deve-se avaliar dois aspectos principais: o agente etiológico e o hospedeiro. Esse binômio é regido principalmente pela virulência e carga infectante do agente etiológico, e pela resposta imunológica do hospedeiro. Essa visão geral da evolução da doença infecciosa é bem demonstrada quando se avalia a patogênese do desenvolvimento da TB, porém a compreensão da virulência desta micobactéria ainda é hoje tema que envolve muitas dúvidas devido à impossibilidade de medi-la na prática clínica (MANDELL; BENNETT'S, 2004).

Além da doença latente e ativa, estudos recentes vêm descrevendo outras formas de TB. A TB subclínica foi definida como a presença de anormalidades radiográficas ou evidência microbiológica de MTB ativo, sem sintomas sugestivos de doença ativa. TB incipiente refere-se a um estado anterior da atividade metabólica de MTB, indicando progressão em curso ou iminente em direção à doença, mas sem evidências radiográficas ou microbiológicas. A progressão da infecção latente para a doença ativa pode não ser unidirecional e, observou-se

tanto a progressão, quanto a regressão entre esses estados (DRAIN *et al.*, 2018; PAI *et al.*, 2016).

A TB pode acometer uma série de órgãos e/ou sistemas. A forma pulmonar é a mais frequente e mais relevante para a saúde pública, especialmente a bacilífera, é a responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença. O sintoma mais comum da TB é a tosse, que pode ou não ser produtiva (com muco e eventualmente sangue), persistente por várias semanas e funciona como um indicador para rastreio de TB em países endêmicos. É frequentemente acompanhada por outros sintomas inespecíficos como fadiga, febre baixa, suor noturno e posteriormente perda de peso, dor no peito e dificuldade respiratória. O exame físico pode ser inexpressivo ou mostrar “fácies” de doença crônica e emagrecimento. A ausculta pulmonar pode apresentar diminuição do murmúrio vesicular ou mesmo ser normal (BONE, *et al.*, 2000; PAI *et al.*, 2016; TIEMERSMA *et al.*, 2011; OMS, 2013).

2.1.1 Diagnóstico, tratamento e medidas de controle

A principal estratégia de controle da TB é o diagnóstico precoce com o início imediato do tratamento (OMS, 2013). O diagnóstico de TB é classificado em clínico e radiológico. O paciente, mesmo apresentando sintomas, não sabe informar ao certo quanto ao contato com pessoa anteriormente infectada ou doente bacilífero. Devido sua apresentação ocorrer de diversas formas clínicas, geralmente os sintomas são relacionados com o acometimento pulmonar, mas se tornam mais difíceis para os diagnósticos extrapulmonares (BRASIL, 2019).

A baciloscopia e a cultura, continuam sendo os principais exames laboratoriais para diagnóstico da TB, principalmente em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos. A baciloscopia é um método simples e seguro, realizada através do método de Ziehl-Nielsen é ainda a técnica mais utilizada em nosso meio e permite detectar de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar. A cultura de escarro é um método de alta especificidade e sensibilidade no diagnóstico da TB, considerada o padrão ouro para diagnóstico. Nos casos de TB pulmonar com baciloscopia negativa, a cultura do escarro pode aumentar em até 30% o diagnóstico microbiológico da doença. Os métodos mais comuns para cultura de micobactérias utilizam a semeadura da amostra em meios de cultura sólidos à base de ovo (Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh) (BRASIL, 2019).

Já amplamente disponível no Brasil, o TRM para TB é um teste de reação de cadeia de polimerase em tempo real (da sigla em inglês PCR - *polymerase chain reaction*) que automatiza o processamento das amostras e a detecção das sequências-alvo das amostras, e ainda visa a detecção de mutações do gene *rpoB*, associadas com a resistência à rifampicina (RIF). O uso do PCR é mais eficiente em relação ao prazo de análise, que vem a ser de até 90 minutos, quando comparado a análise de cultura que pode demorar até 45 dias para seu resultado (BRASIL, 2019).

O teste rápido molecular Xpert MTB/RIF utilizado com o sistema GeneXpert® da Cepheid, é um teste de diagnóstico *in vitro*, semi-quantitativo, de *nested* PCR em tempo real, concebido para: detecção do ácido desoxirribonucleico (da sigla em inglês DNA - deoxyribonucleic acid) do complexo MTB em amostras de expectoração ou em sedimentos concentrados preparados a partir de expectorações induzidas, em baciloscopias positivas ou negativas; e detecção de mutações do gene *rpoB*, associadas com a resistência à rifampicina, em amostras de pacientes com suspeita de resistência à rifampicina (OMS, 2014).

O objetivo da ampla utilização do TRM Xpert é aumentar a porcentagem de casos confirmados microbiologicamente, aumentando o uso dos diagnósticos recomendados (por exemplo, testes moleculares rápidos) que são mais sensíveis do que a baciloscopia de escarro. Em 2018, 55% dos casos de TB pulmonares foram confirmados microbiologicamente no mundo. Já nos países de alta renda, com amplo acesso aos testes diagnósticos mais sensíveis, cerca de 80% dos casos de TB pulmonar são confirmados microbiologicamente (OMS, 2019).

A radiografia de tórax é um método diagnóstico de grande importância na investigação da TB, porém até 15% dos casos de TB pulmonar não apresentam alterações radiológicas, principalmente pacientes imunodeprimidos. Nos indivíduos com suspeita de TB, o exame permite diferenciar imagens sugestivas de TB de outras patologias (BRASIL, 2019).

A TB é uma doença totalmente curável, que só leva o paciente à morte se não for tratada de forma adequada. Para o tratamento da TB no Brasil utiliza-se um esquema de múltiplos fármacos em regime prolongado respeitando as características microbiológicas do bacilo (crescimento lento, aerobiose estrita e facilidade em gerar mutantes resistentes). Atualmente, nos casos novos, nas recidivas pós-cura e no retorno após abandono, são utilizados regime de quatro drogas por dois meses (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol) e manutenção de duas drogas (Rifampicina e Isoniazida) por quatro meses. Nos pacientes com resistência a múltiplas drogas ou falha no tratamento habitual o esquema é composto de cinco medicamentos (Estreptomicina, Ofloxacina, Terizidona, Etambutol e Pirazinamida) na fase

intensiva e de três a cinco medicamentos na fase de manutenção (Ofloxacina, Terizidona, Etambutol) com duração de quatro meses. Desde o ano de 2019, a dose diária das medicações é determinada pelo peso do indivíduo em tratamento (BRASIL, 2019).

A TB continua sendo uma das causas mais comuns de morbidade e mortalidade por doença infecciosa no mundo (OMS, 2019), sendo urgente o desenvolvimento de estratégias de controle que contemplem os aspectos humanitários, econômicos e de saúde pública. Para o controle da TB é fundamental diminuir as fontes de infecção e interromper a cadeia de transmissão.

Em setembro de 2018, a Organização das Nações Unidas (ONU) discutiu sobre o status da epidemia de TB e como tentar erradicar a doença. O resultado foi uma declaração política acordada por todos os membros da ONU, na qual os compromissos existentes com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável e a Estratégia Final da OMS para a TB foram reafirmados e novos foram adicionados (OMS, 2019).

Tendo em vista a elevação da TB a categoria de epidemia, a ONU incluiu nos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável o fim da epidemia de TB até 2030. O *Stop TB* define marcos (para 2020 e 2025) e metas (para 2030 e 2035) para reduções nos casos e mortes de TB. As metas para 2030 são uma redução de 90% no número de mortes por TB e uma redução de 80% na taxa de incidência de TB (novos casos por 100.000 habitantes por ano) em comparação com os níveis de 2015. Os marcos para 2020 são 35 % de redução no número de mortes por TB e 20% na taxa de incidência de TB. A estratégia também inclui um marco em 2020: nenhum paciente com TB e seus domicílios enfrentam custos catastróficos como resultado da doença (OMS, 2019).

Apesar da atenção dada à TB e aumento do financiamento, a incidência da doença está reduzindo em apenas 1-2% ao ano em todo o mundo. Para atingir metas globais, são necessárias intervenções complementares para o controle atual da TB. Recentemente, houve um esforço para direcionar intervenções a populações com um alto risco de TB para reduzir a carga da transmissão da doença para a comunidade em geral (MABUD, *et al.*, 2019; CUDAHY, *et al.*, 2019).

A estratégia aplicada no Brasil, para o controle da TB, abrange a vacinação para evitar as formas mais graves (bacilo de Calmette-Guérin – BCG) no primeiro mês de vida, o controle da comercialização de medicamentos (através da proibição de venda da isoniazida, sendo fornecida apenas por órgão público), a notificação dos casos, a busca dos sintomáticos respiratórios (SR), o desenvolvimento de estratégias visando o aumento da adesão ao

tratamento, a descentralização das atividades de controle e a organização da rede de laboratórios de saúde pública (BRASIL, 2019).

Já em relação a vacina BCG, utilizada há quase 90 anos, a mesma é preparada a partir de uma cepa derivada do *Mycobacterium bovis*, atenuada por sucessivas passagens através de meio de cultura, confere efeito protetor às formas graves de TB, decorrentes de primo-infecção (BRASIL, 2019). Porém a vacina apresentou resultados controversos em relação a sua eficácia, variando de 0 a 80%, atribuídas a diversos fatores relacionados ao hospedeiro, ao ambiente, cepas vacinais, dose e métodos de administração da vacina. É atualmente utilizada para prevenir formas graves da doença (BREWER, 2000; COLDITZ *et al.*, 1995).

A principal intervenção de assistência médica disponível para reduzir o risco de uma Infecção Latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTb) progredir para a doença ativa da TB é o tratamento preventivo. A orientação da OMS, emitida em 2018, recomenda o tratamento preventivo da TB para pessoas vivendo com HIV (PVHIV), contatos domiciliares de casos de TB pulmonar confirmados microbiologicamente e grupos de risco clínico (por exemplo, aqueles em diálise) (OMS, 2019).

As estratégias fundamentais para a identificação de casos de TB são a busca passiva e ativa de suspeito SR. A busca ativa de SR consiste em interrogar sobre a presença e duração da tosse nos serviços de saúde, independente do motivo da procura (BRASIL, 2019). Segundo a Diretriz para a Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, sintomático respiratório é o indivíduo que apresenta tosse produtiva por três semanas ou mais. Em regiões com alta prevalência da doença, o SR é o principal alvo do sistema de busca de casos. Idealmente, todo SR deve ser submetido à baciloscopia de escarro (CONDE *et al.*, 2009).

A estratégia de busca ativa na comunidade ocorre de forma pontual, ou em demandas específicas (MUNIZ *et al.*, 2005). Pesquisas no Brasil e na Índia demonstram que a detecção de casos de TB pulmonar pode ser melhorada se perguntado ativamente sobre a história de tosse e se considerado sua duração menor do que o habitual de três semanas em pacientes que procuram atendimento em unidades de saúde (SANTHA *et al.*, 2005). A busca ativa do SR deve ser realizada permanentemente por todos os serviços de saúde (nível primário, secundário e terciário) e tem sido uma estratégia recomendada inclusive pela OMS, já que permite a detecção precoce das formas pulmonares (OMS, 2009).

A investigação do contato é outra estratégia de vigilância para interromper a transmissão e o desenvolvimento subsequente da TB, só perdendo em efetividade para a busca ativa de SR. No Brasil, contatos são definidos como todas as pessoas, parentes ou não, que possuem “contato

de pelo menos 200 h de exposição a focos com escarro positivo na baciloscopia ou de pelo menos 400 h a focos com baciloscopia negativa e cultura positiva, sendo valorizado apenas o contato no mesmo espaço físico” (CONDE, *et al.*, 2009). Diante destas definições, em geral os serviços de saúde concentram a busca apenas nos contatos intradomiciliares, devido à dificuldade em avaliar contactantes de áreas comuns externamente, sobretudo em áreas com alta prevalência da doença.

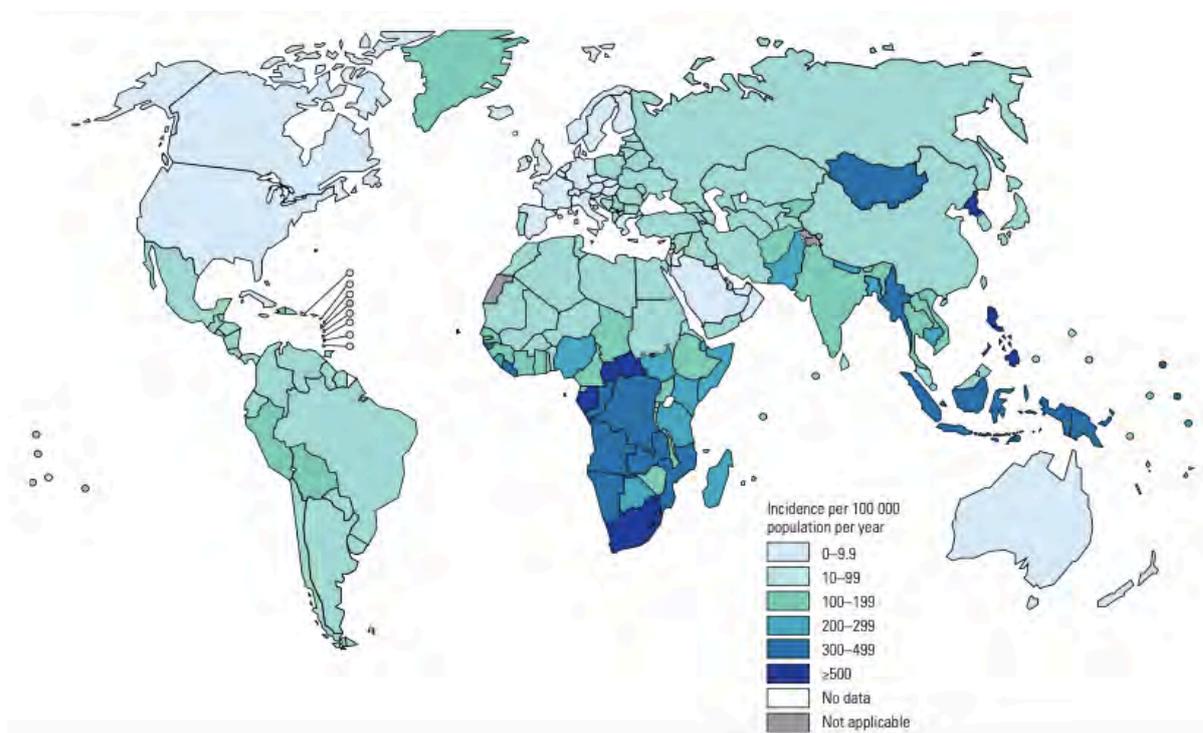
O contato com o bacilo não necessita ser necessariamente prolongado e em ambiente favorável para resultar em infecção e doença. Isso se comprova na baixa identificação da fonte da infecção (caso índice) em casos novos, especialmente em populações mais vulneráveis. Estudos em áreas com alta incidência de TB revelam que a transmissão extradomiciliar é mais importante que a intradomiciliar, em especial em populações de maior risco como portadores do HIV (VERVER *et al.*, 2004; MARAIS *et al.*, 2009). Ou seja, a busca apenas por contactantes para o controle da TB, isoladamente não resolve o problema da cadeia de transmissão, sobretudo em áreas de alta endemicidade.

Ainda como medida de controle, deve ser realizada a implementação de uma estratégia de tratamento diretamente observado (TDO, da sigla em inglês DOTS – *Directly Observed Treatment Short Course*) associado à melhoria dos serviços de saúde. No controle da TB, o TDO é uma medida eficaz e economicamente viável (OMS, 2013).

2.1.2 Panorama Epidemiológico da Tuberculose

A TB é uma das dez principais causas de morte no mundo e a principal causa de morte por um agente infeccioso, acima do HIV/Aids (Síndrome da imunodeficiência adquirida, da sigla em inglês Aids - *Acquired immunodeficiency syndrome*) (KYU *et al.*, 2018; OMS, 2020). Acredita-se que aproximadamente um quarto da população mundial esteja infectada com MTB e, portanto, corre o risco de desenvolver a TB. A maioria dos casos de TB, em 2019, ocorreu nas regiões do Sudeste Asiático (44%), África (25%) e Pacífico Ocidental (18%). Apenas 2,9% dos casos ocorreram nas Américas (OMS, 2020).

Figura 1. Taxa mundial estimada de incidência da tuberculose em 2019.



Fonte: Relatório mundial da tuberculose, pg. 38 (OMS, 2020).

Mundialmente, estimou-se que cerca de 10 milhões de pessoas adoeceram com TB em 2019. A incidência da doença varia entre os países, de menos de 5 a mais de 500 novos casos por 100.000 habitantes por ano. A taxa média de declínio foi de 1,7% ao ano no período de 2000 a 2019 e de 2,3% entre 2018 e 2019. Houve cerca de 1,2 milhão de mortes por TB entre pessoas HIV negativas em 2019 e um adicional de 208.000 mortes por TB em pessoas vivendo com HIV. A redução global no número total de mortes por TB entre 2015 e 2019 foi de 9% (de 142 para 130 casos novos por 100.000 habitantes) (OMS, 2019).

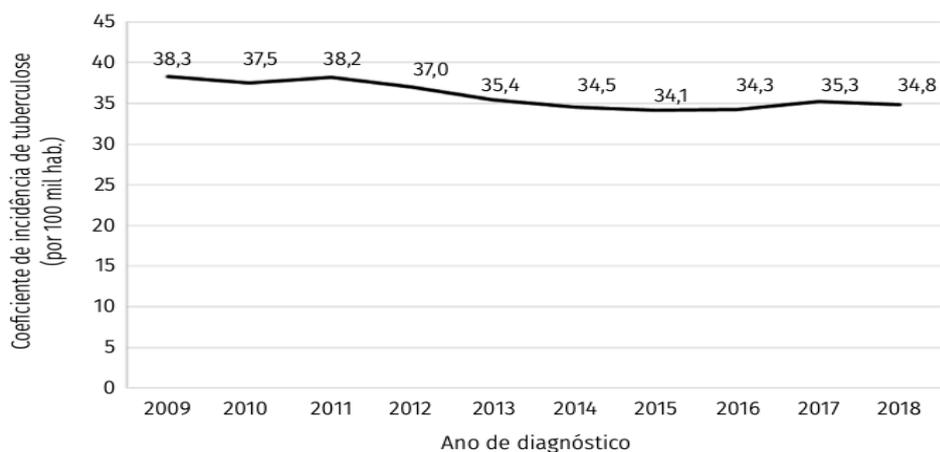
A TB afeta pessoas de ambos os sexos em todas as faixas etárias, mas a incidência é maior nos homens (com idade ≥ 15 anos), correspondendo a 56% de todos os casos de tuberculose em 2019. As mulheres representaram 32% e as crianças (com idade < 15 anos) 12%. Entre todos os casos de TB, 8,2% ocorreram em PVHIV. O risco de desenvolver TB entre os 38 milhões de PCHIV foi 18 vezes maior do que na população geral (OMS, 2020). Em 2018, estimou-se que 2,3 milhões de casos de TB foram atribuídos à desnutrição, 0,9 milhão ao

tabagismo ou hábito de fumar (dos quais 0,8 milhões entre homens), 0,8 milhões ao abuso de álcool, 0,8 milhões à infecção pelo HIV e 0,4 milhões à diabetes (OMS, 2020).

A gravidade das epidemias nacionais de TB quando se pensa na taxa de incidência variou bastante entre os países em 2019 (Figura 1). Houve menos de dez casos por 100.000 habitantes na maioria dos países de alta renda, 150 a 400 na maioria dos 30 países com alta incidência de TB e acima de 500 na República Centro-Africana, República Popular Democrática da Coreia, Lesoto, Filipinas e África do Sul. Entre os 30 países com alta incidência de TB, há três com taxas de incidência per capita significativamente mais baixas: Brasil, China e Federação Russa, que apresentaram melhores estimativas de 46, 58 e 60, respectivamente (OMS, 2020).

No Brasil, a TB é considerada uma doença endêmica e situa-se entre as doenças de notificação compulsória (DNC), pela sua magnitude, potencial de disseminação e vulnerabilidade. Em 2018, foram notificados 72.788 casos novos de TB, o que corresponde a um coeficiente de incidência de 34,8 casos por 100.000 habitantes. O país ocupa a 20ª posição mundial entre os países altamente endêmicos para TB (BRASIL, 2019). Embora, de 2009 a 2018, tenha sido observada uma queda média anual de 1,0%, o coeficiente de incidência aumentou nos anos de 2017 e 2018 em relação ao período de 2014 a 2016 (Figura 2).

Figura 2. Coeficiente de incidência de tuberculose (por 100 mil habitantes), Brasil, 2009-2018.



Fonte: Boletim Epidemiológico 9, pg. 5 (BRASIL, 2018).

Em 2017, foram registrados 4.534 óbitos pela doença, o que equivale ao coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos por 100.000 habitantes, o mesmo obtido no ano anterior. De 2008 a 2017, o decréscimo médio anual do indicador foi igual a 2,1%, com queda de 2008 a 2012 e posterior estabilização. Já no estado do Mato Grosso do Sul, em 2018, foram diagnosticados

1.061 casos novos de TB, o que corresponde a um coeficiente de incidência de 38,7 por 100.000 habitantes e um coeficiente de mortalidade de 2,5 óbitos por 100.000 habitantes (BRASIL, 2019).

2.2 População privada de liberdade

A PPL é socialmente marginalizada, os serviços de saúde nas instituições penitenciárias, quando existem, são precários. O direito de todos à saúde, garantido pela Constituição Federal, não é compatível com as condições de vida e saúde da PPL. As condições de confinamento dificultam ainda mais o acesso da PPL à saúde de maneira integral e efetiva.

O Departamento Penitenciário Nacional (Depen), órgão vinculado ao Ministério da Justiça e Segurança Pública, divulgou o mais recente levantamento nacional de Informações Penitenciárias (Infopen), com dados consolidados referentes a todo o ano de 2015 e o primeiro semestre de 2016.

O Brasil é o terceiro país no mundo com a maior PPL. Tem menos presos que os Estados Unidos (2.145.100 presos) e a China (1.649.804 presos). O quarto país com a maior PPL é a Rússia (646.085 presos). O número de privados de liberdade no sistema penitenciário brasileiro somou 726.712 pessoas. Do total, 5,8% apenas é composto por mulheres (DEPEN, 2017).

Aproximadamente 89% da população prisional está em unidades com déficit de vagas. A taxa de ocupação (privados de liberdade por grupo de 100.000 habitantes) aumentou de 306,22 em 2014 para 353 em 2016. A maior taxa de ocupação é registrada no estado do Amazonas, com 484%. O número de pessoas privadas de liberdade varia entre os estados. O estado de São Paulo concentra 33,1% de toda a PPL do Brasil, com 240.061. Porém, o Mato Grosso do Sul apresenta a maior taxa de aprisionamento do país, com 696,7 privados de liberdade por 100.000 habitantes em todo o estado (DEPEN, 2017).

Do universo total da PPL no Brasil, 55% têm entre 18 e 29 anos. Observando o critério por estado, as maiores taxas de privados de liberdade jovens, com menos de 25 anos, são registradas no Acre (45%), Amazonas (40%) e Tocantins (39%). Quando estratificado segundo a cor da pele, o levantamento mostra que 64% da PPL é composta por pessoas negras. O maior percentual de negros entre a PPL é verificado nos estados do Acre (95%), do Amapá (91%) e da Bahia (89%). Quanto à escolaridade, 75% da PPL brasileira não chegou ao ensino médio. Menos de 1% da PPL possui graduação (DEPEN, 2017).

Em 2016 o Estado de Mato Grosso do Sul possuía 4.433 pessoas em regime fechado, 1.546 em regime semiaberto e 856 em regime aberto, 2.770 em regime provisório e 36 por medida de segurança. No total, a PPL do estado era de 9.641 pessoas, sendo que a capacidade era para 5.670 indivíduos (DEPEN, 2017).

As prisões representam ambientes propícios para aquisição de doenças infecciosas, tais como TB, hepatites virais e HIV/Aids. A garantia do acesso das PPL as ações e aos serviços de saúde constitui responsabilidade partilhada pelos Ministérios da Justiça e da Saúde. Para tanto, é fundamental a inclusão da problemática da “TB nas prisões” na agenda das políticas públicas, conforme recomendação do Fórum Stop TB que ocorreu em 2009 (BRASIL, 2019; OMS, 2019).

2.2.1 A Tuberculose em Estabelecimentos Penitenciários

Os EP constituem ambientes ideais para a transmissão da TB. Sua distribuição não é homogênea e as maiores taxas de incidência e prevalência são registradas em populações vulneráveis, como a PPL. Fatores individuais e condições de vida antes do encarceramento contribuem para a alta endemicidade da TB na PPL, como o fato de ser população jovem, predominantemente masculina, com baixa escolaridade, oriunda de comunidades desfavorecidas com maior ocorrência de TB; usuário de drogas ilícitas; ter maior prevalência de infecção pelo HIV; ter maior frequência de tratamento anterior para TB; com maior antecedente de encarceramento; com dificuldade de acesso aos serviços de saúde e menor oportunidade de diagnóstico e tratamento da TB. Sem contar aqueles relacionados ao encarceramento como celas superlotadas e mal ventiladas e com pouca iluminação solar; exposição frequente ao MTB em ambiente confinado; falta de informação sobre o problema e dificuldade de acesso aos serviços de saúde na prisão (BRASIL, 2019; CARBONE *et al.*, 2015; VALENÇA *et al.*, 2016).

A OMS recomenda que os países implementem abordagens de busca de casos de TB em EP, no entanto, os documentos de orientação da OMS não fornecem recomendações específicas sobre quais estratégias de triagem devem ser implementadas. Há evidências limitadas para estratégias de rastreamento da TB na PPL (OMS, 2019).

A TB nos EP constitui um importante problema de saúde, especialmente nos países de alta e média endemicidade (LAROUZE, SANCHEZ; DIUANA, 2008; CONINX *et al.*, 2000).

Há um reconhecimento crescente do alto risco de TB nesses ambientes tanto para a PPL, quanto para a sociedade geral. A mobilidade da PPL dentro e fora do sistema aumenta este risco, uma vez que presos circulam entre diferentes EP, entre diferentes instituições do sistema judiciário, centros de saúde e comunidade geral, após cumprirem suas sentenças (BRASIL, 2019; PAHO, 2005). Inserido neste contexto também estão os fatores relacionados ao encarceramento, como celas superlotadas, mal ventiladas e com pouca iluminação solar e exposição frequente ao MTB em ambiente confinado (JITTIMANEE *et al.*, 2007).

Uma metanálise de 19 estudos relatou que a taxa média de incidência de TB nas prisões é 23 vezes maior quando comparada à população geral (BAUSSANO *et al.*, 2010). De acordo com o Ministério da Saúde a PPL tem um risco 28 vezes maior de adquirir TB, atrás apenas das pessoas em situação de rua. A PPL é a população mais vulnerável à TB (risco de infecção 44 vezes maior que na população geral), seguidos pelas pessoas com HIV (risco 35 vezes maior), e indígenas (risco 3 vezes maior).

A introdução, em 2007, da informação sobre a origem prisional do caso na ficha de notificação de TB permitiu uma primeira avaliação nacional (BRASIL, 2019). Para o período de 2009-2014, dos 526.569 casos de TB notificados no Brasil, 38.327 (7,3%) ocorreu em privados de liberdade. Os casos relatados em PPL aumentaram de 5.556 para 7.157 por ano (28,8%) e a proporção dos casos notificados entre os presos aumentou de 6,2% em 2009 para 8,4% em 2014 (BOURDILLON *et al.*, 2017). Cerca de 21,5% dos casos notificados em 2018 no Estado de Mato Grosso do Sul foram na PPL.

No Brasil, a prevalência relatada de TB entre a PPL tem sido de 400 a 6.000 casos por 100.000 habitantes (DOWDY *et al.*, 2012; CARBONE *et al.*, 2015; SACCHI *et al.*, 2015). Estudos realizados com a PPL mostram prevalências de TB cerca de 20 vezes maiores que na população geral (ESTEVAN; OLIVEIRA; CRODA, 2013; LEMOS, MATOS, BITTENCOUT, 2009; PELISSARI *et al.*, 2018; VALENÇA *et al.*, 2016).

2.2.2 Estratégias para Triagem de Tuberculose em Estabelecimentos Penitenciários

Para reduzir a alta incidência de TB, a OMS propôs diretrizes para o controle da TB em EP (BONE *et al.*, 2000). A OMS preconiza duas estratégias para o controle da TB: a busca ativa e a busca passiva de casos de TB a partir da demanda espontânea ao serviço de saúde (CDC, 2006). A busca passiva nos EP ocorre a partir da demanda do privado de liberdade por

atendimento médico, em geral quando já apresenta sintomas gerais ou respiratórios. Já na busca ativa de casos ocorre a identificação de casos através da detecção ativa e apresenta duas fases distintas: a fase de rastreamento (ou triagem) e a de diagnóstico.

A triagem consiste no exame clínico ou radiológico sistemático de todos os indivíduos de um EP, seja no momento da admissão ou no decorrer do encarceramento, para identificar aqueles com maior probabilidade de estarem doentes (suspeitos de TB ativa), que serão submetidos aos testes diagnósticos. O método de rastreamento de escolha deve ser aquele que pode detectar o maior número de casos existentes entre os suspeitos, de preferência em uma fase precoce de evolução da doença. Entre aqueles cujo rastreio for positivo, o diagnóstico deve ser estabelecido por um ou vários testes de diagnóstico e avaliações clínicas adicionais, que juntos aumentam a precisão (OMS, 2013).

A busca ativa em EP deve ser realizada em dois momentos, no momento do ingresso no EP e periódico. A Resolução nº 11 do Conselho Nacional de Política Criminal e Penitenciária do Ministério da Justiça (CNPCCP, 2006) e o Ministério da Saúde recomendam o exame sistemático para detecção de TB no momento do ingresso no sistema penitenciário (AERTS *et al.*, 2006; BRASIL, 2019). Já a busca ativa sistemática de casos de TB na população já encarcerada deve ser realizada ao menos uma vez por ano, de modo a examinar toda a PPL de um determinado EP em curto período de tempo. Também existe uma recomendação de não realizar o teste tuberculínico (TST) ou o tratamento da ILTB nesses locais devido alta prevalência (AL-DARRAJI, KAMARULZAMAN, ALTICE, 2012; BRASIL, 2019).

As recomendações do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (da sigla em inglês CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*) dos Estados Unidos em relação a TB nos EP incluem: o diagnóstico precoce no ingresso do privado de liberdade no EP, o acompanhamento e o exame periódico, o tratamento da TB ativa ou latente, o uso apropriado de precauções para aerossóis (o isolamento dos casos pulmonares bacilíferos, uso de máscara N95 pelos profissionais e uso de máscara cirúrgica pelo doente em caso de transporte), o planejamento detalhado para a libertação e a investigação meticulosa e eficiente dos contatos (CDC, 2006). Essas normas não diferem do que preconiza a OMS (BONE *et al.*, 2000), que recomenda a busca ativa de casos com prioridade para a detecção de casos bacilíferos, e em caso do diagnóstico confirmado de TB, tratar em TDO.

Em praticamente todos os países de alta renda a TB é rastreada no momento do ingresso no EP e o método mais utilizado é a radiografia de tórax de todos os presos, independente da existência de sintomas (OMS, 2013; AERTS *et al.*, 2006). Em outros países, especialmente os

de baixa e média renda, como o Brasil, este rastreamento sistemático não é realizado ou se limita aos indivíduos que apresentam sintomas sugestivos de TB, sendo a existência de tosse por mais de 3 semanas o critério mais utilizado para identificação desses. A triagem entre os indivíduos já encarcerados é pouco utilizada como rotina e pode basear-se em critérios clínicos (especialmente tosse por mais que três semanas ou escore que associa dados clínicos e de anamnese) (AERTS *et al.*, 2006; BONE *et al.*, 2000) ou na presença de anormalidade na radiografia de tórax realizada de forma sistemática (LEUNG *et al.*, 2005).

Já em relação ao tratamento, o recomendado para a PPL é o TDO (OMS, 2002). A supervisão, no contexto prisional, deve ser feita exclusivamente por profissional de saúde e não deve ser delegada a profissionais da segurança. O Ministério da Saúde não recomenda o isolamento respiratório dos casos de TB nos EP, já que nas semanas que precedem o diagnóstico, as pessoas em contato com o privado de liberdade doente já foram largamente expostas ao risco de infecção e que a contagiosidade tende a diminuir rapidamente nas primeiras semanas de tratamento. Por outro lado, contribui para a estigmatização e tende a desestimular a busca pelo diagnóstico por parte de outras pessoas privadas de liberdade pelo temor à discriminação e à limitação de circulação imposta. O isolamento está indicado em casos identificados no momento do ingresso no EP, pelo período de 15 dias, em casos confirmados ou suspeitos de resistência e em caso de falência de tratamento (BRASIL, 2019).

Outras medidas para controle da TB podem ser eficazes em países com alta incidência da doença, como o tratamento da ILTB em PVHIV, sobretudo nos detentos com imunossupressão. Essa população tem risco em torno de 30 vezes maior de desenvolver doença que a população não portadora do HIV, sendo importante fonte de disseminação da doença. Já a quimioprofilaxia nos contatos tendem a reduzir o risco de desenvolver doença em torno de 60 a 80%, porém, em áreas com alta endemicidade o contato tende a ocorrer em ambientes extradomiciliares limitando a eficácia da medida (WALLEY *et al.*, 2001; BORGDORF; FLOYD; BROEKMANS, 2002).

A OMS publicou uma revisão sistemática sobre as evidências de diagnóstico de casos de TB, mas não chegou a um consenso sobre o papel da triagem ativa na PPL e outros grupos de alto risco. A recomendação condicional que “deveria ser considerado” não levou a uma ampla implementação devido aos recursos limitados e ao alto número necessário para testar, para que se identifique um caso de doença (KRANZER *et al.*, 2010; SEKANDI *et al.*, 2015; OMS, 2013).

Modelos matemáticos mostram que a realização conjunta de diferentes estratégias pode reduzir a incidência da TB nos EP. Um estudo que utilizou dados do sistema penitenciário do Mato Grosso do Sul e de notificações do sistema de notificação de agravos de notificação (Sinan), preveniram uma redução de 47,4% na incidência, com a realização de triagem anual em massa nos EP (MABUD *et al.*, 2019). Estudo em EP no estado do Rio de Janeiro identificou a prevalência de TB, avaliada através de inquérito radiológico, entre 4,6% e 8,6% na população já encarcerada e 2,7% no momento do ingresso no sistema penitenciário (SANCHEZ *et al.*, 2013).

Estudos da população em geral (HOA *et al.*, 2010; NIGÉRIA, 2019; SOEMANTRI *et al.*, 2007) mostram uma prevalência mais baixa de sintomas do que estudos com a PPL (CARBONE *et al.*, 2015; PAIÃO *et al.*, 2016; SANCHEZ *et al.*, 2005; SANCHEZ *et al.*, 2009). Pesquisas no Brasil e na Índia demonstram que a detecção de casos de TB pulmonar positiva pode ser substancialmente melhorada se perguntado ativamente sobre a história de tosse e se considerado sua duração menos do que o habitual de três semanas em pacientes que procuram atendimento em unidades de saúde (SANTHA *et al.*, 2005; BASTOS *et al.*, 2007). Vários estudos mostram que o rastreamento em massa usando uma estratégia baseada na tosse tem sensibilidade moderada (SANCHEZ *et al.*, 2005; FOURNET *et al.*, 2006; SANCHEZ *et al.*, 2009).

Estratégias de triagem utilizando o TRM apresentam vantagem da rápida emissão dos resultados, a possibilidade de instituição do tratamento no mesmo dia do diagnóstico e a versatilidade de seu uso fora do laboratório, que o tornam factível para uso no ambiente prisional (SANCHEZ *et al.*, 2009; OMS, 2013). As estratégias baseadas na coleta do escarro podem não contribuir para a redução da incidência da TB, já que não possibilitam o diagnóstico da infecção incipiente, da doença subclínica e ainda depende da obtenção de amostras viáveis de escarro para sua realização. Assim, para que se tenha um impacto significativo na incidência, estratégias que não utilizem escarro devem ser consideradas, tais como o uso de sangue e ar expirado (BRUINS *et al.*, 2013; DRAIN *et al.*, 2018; WARSINSKE *et al.*, 2018; WILLIAMS *et al.*, 2014; ZAK *et al.*, 2016).

Além de identificar estratégias adequadas para diagnosticar TB na PPL, outras metodologias estão sendo desenvolvidas e podem facilitar estas estratégias. Os testes para diagnosticar TB geralmente requerem a coleta de escarro. O escarro pode ser difícil de coletar e difícil de processar em ambiente prisional. As amostras de swabs orais são tipos de amostra alternativas, não invasivos e fáceis de coletar.

Um estudo avaliou a viabilidade biológica do uso do swab oral para o diagnóstico de TB. Os swabs foram testados em indivíduos adultos da África do Sul, incluindo escarro de pacientes com TB confirmados pelo Xpert MTB/RIF. A especificidade do swab oral foi de 91,5%. O estudo sugeriu que com o desenvolvimento de métodos automatizados apropriados, as amostras de swabs orais podem facilitar diagnóstico de TB em contextos clínicos e populações de pacientes limitadas pelos desafios físicos ou logísticos da coleta de escarro (LUABEYA, 2019).

Vários obstáculos dificultam a implementação de estratégias para o controle da TB nos EP, como a subvalorização dos sintomas em ambientes prisionais, onde a preocupação com a sobrevivência é a prioridade; o risco de estigmatização e segregação, considerando a importância da proteção gerada pelo pertencimento grupal e a fragilidade que produz o reconhecimento da doença em um ambiente onde a imagem da força é fundamental; a falta de recursos humanos e financeiros; a inadequação dos serviços de saúde e a dificuldade de acesso decorrente da priorização, pelas autoridades penitenciárias, da segurança em detrimento da saúde (DIUANA *et al.*, 2008).

Porém, seja qual for o método de triagem escolhido, deve ser empregado em toda a população visando identificar os indivíduos suspeitos de TB, que serão submetidos aos testes diagnósticos. Esta estratégia parece ser mais indicada para populações de alta prevalência e a periodicidade de sua realização deve ser estabelecida. Identificar uma estratégia para o diagnosticar TB em EP vai além da seleção do método, mas também da viabilidade de conseguir realizar os métodos selecionados dentro desses estabelecimentos.

3 OBJETIVOS

GERAL

Avaliar o desempenho dos métodos de triagem anual em massa para diagnóstico de tuberculose na população privada de liberdade em três estabelecimentos penais de Mato Grosso do Sul.

ESPECÍFICOS

Comparar a sensibilidade, especificidade, o rendimento de diferentes metodologias utilizadas na triagem anual em massa da TB ativa, através da radiografia de tórax, cultura de escarro e Xpert.

Avaliar o rendimento e o custo-efetividade da triagem anual em massa para tuberculose na população estudada.

Comparar custo-efetividade de diferentes estratégias, baseadas no Xpert e radiografia de tórax na população estudada.

Avaliar a viabilidade do swab oral como alternativa para o diagnóstico molecular da tuberculose na população estudada.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AERTS, A. *et al.* Tuberculosis and tuberculosis control in European prisons. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. Paris v. 10, p. 1215-1223, 2006.

AL-DARRAJI HA, KAMARULZAMAN A., ALTICE F.L. Isoniazid preventive therapy in correctional facilities: a systematic review. **The international journal of tuberculosis and lung disease**: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. v. 16, n. 7, p. 871-9, 2012.

ALMEIDA, A.S. *et al.* Tuberculosis is associated with a down-modulatory lung immune response that impairs Th1-type immunity. **Journal of Immunology**. Jul 1; v. 183, p. 718-731, 2009.

BAUSSANO I. *et al.* Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. **PLoS Med** v. 7, e100038, 2010.

BONE A. *et al.* Organização Mundial de Saúde. **Tuberculosis control in prisons: a manual for programme managers**. Geneva: Organização Mundial de Saúde. 2000.

BORGDORFF, M.W.; FLOYD, K.; BROEKMANS, J.F. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low- and middle-income countries. **Bull World Health Organ**. v. 80, n. 3, p. 217-27, 2002.

BOURDILLON P.M. *et al.* Increase in Tuberculosis Cases among Prisoners, Brazil, 2009-2014. **Emerg Infect Dis**. v. 23, p. 496-9, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico 11. **Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil**: primeiros passos rumo ao alcance das metas. Secretaria de Vigilância em Saúde Brasília/DF: Ministério da Saúde. v. 49; n 11, Mar 2018.

BREWER, T.F. Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guerin vaccine: a meta-analysis of the literature. **Clin Infect Dis**. v. 3, p. 64-7, Sep. 2000.

CARBONE, A. S. S. *et al.* Active and latent tuberculosis in Brazilian correctional facilities: a cross-sectional study. **BMC infectious diseases**. v. 15, n. 24, 2015.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of tuberculosis in correctional and detention facilities: recommendations from CDC. Endorsed by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis, the National Commission on Correctional Health

Care, and the American Correctional Association. **MMWR Recommendations and Reports**, Atlanta, v. 55, RR-9, p. 1-44, Jul. 2006.

COLDITZ, G.A. *et al.* The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. **Pediatrics**, v. 96, p. 29-35, Jul. 1995.

CONDE, M.B. *et al.* III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. **J Bras Pneumol**, v. 35, p. 1018-48, Oct. 2009.

CONINX, R. *et al.* Tuberculosis in prisons in countries with high prevalence. **BMJ**, v. 320, n. 7232, p. 440-2, Feb. 2000.

CREVEL, R.; OTTENHOFF, T. O., H. M.; MEEN, J. W. M. Innate Immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. **Clinical Microbiol Reviews**, v. 15, p. 294-299, 2002.

CUDAHY, P. G. T. *et al.* Spatially targeted screening to reduce tuberculosis transmission in high-incidence settings. **Lancet Infect Dis**, v. 19, p. 89-95, 2019.

DEPEN. Ministério da Justiça. Secretaria Nacional de Justiça. Departamento Penitenciário Nacional. Sistema Penitenciário no Brasil. **Dados consolidados**. Ministério da Justiça. 2017.

DIUANA, V. *et al.* Representations and practices of guards towards tuberculosis, implications for TB control in prison. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, p. 1887-1896, 2008.

DOWDY, D. W.; BASU, S.; ANDREWS, J. R. Is passive diagnosis enough? The impact of subclinical disease on diagnostic strategies for tuberculosis. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 187, n. 5, p. 543-51, 2013.

DOWDY, D.W. *et al.* Heterogeneity in tuberculosis transmission and the role of geographic hotspots in propagating epidemics. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 109, n. 24, p. 9557-62, 2012.

DRAIN, P. K. *et al.* Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 31, n. 4, 2018.

ESTEVAN, A. O.; OLIVEIRA, S. M.; CRODA, J. Active and latent tuberculosis in prisoners in the Central-West Region of Brazil. **Rev Soc Bras Med Tropical**, v. 46: p. 515-518, 2013.

FOURNET, N. *et al.* Development and evaluation of tuberculosis screening scores in Brazilian prisons. **Public Health**, v. 120, n. 10, p. 976-983, out. 2006.

HOA, N.B, *et al.* National survey of tuberculosis prevalence in Viet Nam. **Bull World Health Organ** 2010; v. 88, p. 273-80, 2010.

JITTIMANEE, S. X. N, WHITE, M. C.; JITTIMANEE, S.A. A prevalence survey for smear-positive tuberculosis in Tai prisons. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 11, n. 5, p. 556-561, 2007.

KYU, H.H. *et al.* The global burden of tuberculosis: results from the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet Infect Dis.** v. 18, p. 261–84, 2018.

KRANZER, K. *et al.* Yield of HIV-associated tuberculosis during intensified case finding in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 10, n. 2, p. 93–102, fev. 2010.

LANCET. 2015; Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet.** v.385, n. 9963, p. 117-71, 2015.

LAROUZE, B.; SANCHEZ, A.; DIUANA, V. Tuberculosis behind bars in developing countries: a hiddenshameto public health. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 102, p. 841-842, 2008.

LUABEYA, A.K. *et al.* Noninvasive Detection of Tuberculosis by Oral Swab Analysis. **J Clin Microbiol.** v. 57, n. 3, 2019.

LEGRAND, J. *et al.* Modeling the Impact of Tuberculosis Control Strategies in Highly Endemic Overcrowded Prisons. **Plos one.** v. 3, n. 5, 2008.

LEMOS, A. C.; MATOS, E. D.; BITTENCOURT, C. N. Prevalence of active and latent TB among inmates in a prison hospital in Bahia, Brazil. **J Bras Pneumol.** v. 35, p. 63-68, 2009.

LEUNG, C. C. *et al.* Chest radiograph screening for tuberculosis in a Hong Kong prison. **Int J Tuberc Lung Dis.** v. 9, n. 6, p. 627-32, Jun 2005.

MABUD, T.S. *et al.* Evaluating strategies for control of tuberculosis in prisons and prevention of spillover into communities: An observational and modeling study from Brazil. **PLoS Med.** v. 16, e1002737, 2019.

MANDELL, D.; BENNETT'S, A. **Principles and Practice of Infectious Diseases.** 7 ed: Elsevier; 2004.

MUNIZ, J. N. *et al.* A incorporação da busca ativa de sintomáticos respiratórios para o controle da tuberculose na prática do agente comunitário de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva.** v. 10, n. 2, p. 315-21, 2005.

NIGÉRIA. Federal Republic of Nigeria. **Report first national TB prevalence survey 2012**, Nigeria. Nigeria: Ministry of Health; 2012. Disponível em: https://www.who.int/tb/publications/NigeriaReport_WEB_NEW.pdf. Accessed 28 Jun 2019.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Anexpanded DOTS framework for effective tuberculosis control: stop TB communicable disease.** Geneva: Organização Mundial de Saúde; 2002.

- OMS. Organização Mundial de Saúde. **Systematic screening for active tuberculosis: principles and Recommendations**. Tuberculosis, Multidrug-Resistant - diagnosis. 2.Algorithms. 3.Incidence. 4.Tuberculosis, Multidrug-Resistant - epidemiology. 5.Guideline. I. World Health Organization. WHO/HTM/TB/2013.04, 2013.
- OMS. Organização Mundial de Saúde. **Relatório global sobre Tuberculose**, 2019. Geneva: Organização Mundial de Saúde; 2019.
- OMS. Organização Mundial de Saúde. **Relatório global sobre Tuberculose**, 2020. Geneva: Organização Mundial de Saúde; 2020.
- PAI, M. *et al.* Tuberculosis. **Nature Reviews. Disease Primers**, v. 2, p. 16076-27, 2016.
- PAIÃO, D. S. G. *et al.* Impact of mass-screening on tuberculosis incidence in a prospective cohort of Brazilian prisoners. **BMC Infect Dis.** v.16, n 533, 2016.
- PELLISSARI D. M. *et al.* Prevalence and screening of active tuberculosis in a prison in the South of Brazil. **Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.** v. 22, p. 1166–71, 2018.
- SACCHI, F. P. C. *et al.* Prisons as Reservoir for Community Transmission of Tuberculosis, Brazil. **Emerging Infectious Diseases.** v. 21, n. 3, p. 452-5, 2015.
- SANCHEZ, A. *et al.* Prevalence of pulmonary tuberculosis and comparative evaluation of screening strategies in a Brazilian prison. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.** v. 9 n. 6, p. 633-639, 2005.
- SANCHEZ, A. *et al.* Screening for tuberculosis on admission to highly endemic prisons? The case of Rio de Janeiro State prisons. **Int J Tuberc Lung Dis.** v. 13, p. 1247-1252, 2009.
- SANCHEZ, A. *et al.* X ray screening at entry and systematic screening for the control of tuberculosis in a highly endemic prison. **BMC Public Health.** v. 13, n. 983, 2013.
- SANTHA, T. *et al.* Comparison of cough of 2 and 3 weeks to improve detection of smear-positive tuberculosis cases among out-patients in India. **Int J Tuberc Lung Dis.** v. 9, n. 1. P. 61-8, 2005.
- SEKANDI, J. N. *et al.* Cost-effectiveness analysis of community active case finding and household contact investigation for tuberculosis case detection in urban Africa. **PloS One**, v. 10, n. 2, p. e0117009, 2015.
- SILVA, A. T. P. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de tubérculos extrapulmonar atendidos em hospital da rede pública no Estado do Maranhão. **Rev. Bras Clin Med.** São Paulo, v.9, n.1, jan/fev, p.11-14, 2011.
- SOEMANTRI S. *et al.* Three-fold reduction in the prevalence of tuberculosis over 25 years in Indonesia. **Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.** v. 11, p. 398–404, 2007.

TIEMERSMA, E. W. *et al.* Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. **PloS One**, v. 6, n. 4, p. e17601, 4 abr. 2011.

VALENÇA M. S. *et al.* Tuberculose em presídios brasileiros: uma revisão integrativa da literatura. **Ciênc Amp Saúde Coletiva**. v. 21, p. 2147–60, 2016.

VERVER, S. *et al.* Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area. **Lancet**. v. 17, n. 363(9404), p. 212-4, Jan. 2004.

WALLEY, J. D. *et al.* Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. **Lancet**. v. 3, n. 357(9257), p. 664-9, mar, 2001.

5 APÊNDICES

Artigo 1: Yield, Efficiency and Costs of Mass Screening Algorithms for Tuberculosis in Brazilian Prison

Revista Clinical Infectious Diseases (Impact Factor: 9.055; Qualis A1)

Link com as normas da revista:

https://academic.oup.com/cid/pages/Manuscript_Preparation

Published: 17 February 2020

Authors

Andrea da Silva Santos¹, Roberto Dias de Oliveira², Everton Ferreira Lemos², Fabiano Lima², Ted Cohen³, Olivia Cords⁴, Leonardo Martinez⁴, Crhistine Gonçalves², Albert I. Ko³, Jason R. Andrews⁴ and Julio Croda^{2,3,5}

Affiliations:

¹Faculty of Health Sciences, Federal University of Grande Dourados, Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil; ²School of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil; ³Department of Epidemiology of Microbial Diseases, Yale University School of Public Health, New Haven, United States of America; ⁴Stanford University School of Medicine, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford, CA, United States of America. ⁵Oswaldo Cruz Foundation, Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil.

J.R.A. and J.C. contributed equally to this work

Correspondence: J. Croda, Fundação Oswaldo Cruz, Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, 79074-460, Brasil. E-mail: julio.croda@fiocruz.br.

Alternative correspondence: Andrea da Silva Santos, Federal University of Grande Dourados, Dourados, Mato Grosso do Sul, Zip Code: 79804-970, Brazil. E-mail: andreasantos@ufgd.edu.br.

Running Head

Mass screening for TB in Prisons.

Brief Summary

In this prospective study, we performed mass tuberculosis screening in Brazilian prisons and assessed yield, efficiency, and costs associated with various screening algorithms. We found that testing all participants with sputum Xpert MTB/RIF was sensitive and cost-efficient.

Abstract.

Background. Tuberculosis (TB) is a major cause of morbidity and mortality among incarcerated populations globally. We performed mass TB screening in 3 prisons and assessed yield, efficiency, and costs associated with various screening algorithms.

Methods. Between 2017 and 2018, inmates from 3 prisons in Brazil were screened for TB by symptom assessment, chest radiography, sputum testing by Xpert MTB/RIF fourth-generation assay, and culture. Chest radiographs were scored by an automated interpretation algorithm (Computer-Aided Detection for Tuberculosis [CAD4TB]) that was locally calibrated to establish a positivity threshold. Four diagnostic algorithms were evaluated. We assessed the yield (percentage of total cases found) and efficiency (prevalence among those screened) for each algorithm. We performed unit costing to estimate the costs of each screening or diagnostic test and calculated the cost per case detected for each algorithm.

Results. We screened 5387 prisoners, of whom 214 (3.9%) were diagnosed with TB. Compared to other screening strategies initiated with chest radiography or symptoms, the trial of all participants with a single Xpert MTB/RIF sputum test detected 74% of all tuberculosis cases at a cost of US\$249 per case detected. Performing Xpert MTB/RIF screening tests only on those with symptoms had a similar cost per case diagnosed (US\$255) but missed 35% more cases (73 vs 54) as screening all inmates.

Conclusion. In this prospective study in 3 prisons in a high TB burden country, we found that testing all inmates with sputum Xpert MTB/RIF was a sensitive approach, while remaining cost-efficient. These results support use of Xpert MTB/RIF for mass screening in TB-endemic prisons.

Keywords. mass screening, tuberculosis, algorithms, prisons, cost-effectiveness.

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is the leading cause of death by an infectious disease worldwide [1] and as a response, the World Health Assembly set a goal to reduce the global TB incidence by 90% by 2035 [2]. Despite an elevated focus on TB and increased funding, the TB burden is declining by only 1–2% per year globally. To reach global targets, complementary interventions are needed to supplement current TB control. Recently, there has been a push to target interventions to populations with a high TB burden to reduce disease incidence and transmission to the broader community [3, 4].

Prisons frequently have a very high burden of tuberculosis [5]. A meta-analysis of 19 studies found that the incidence of TB in prisons was 23 times greater than the surrounding population [5]. This high incidence leads to markedly elevated transmission rates. For example, 3 prisoner cohorts from Brazil, Colombia, and Iran have shown annual tuberculin conversion rates between 15 and 25% [6–8]. Effective case detection for tuberculosis in prisons is necessary to reduce ongoing transmission.

Despite the high rates of TB in prisoners and the potential importance of this population in the overall epidemic [3, 5, 9], few studies which have assessed the efficiency and costs of different approaches for screening for TB among incarcerated populations [7]. Studies reporting the yield of TB detected in prisons rarely compare distinct screening modalities or report their costs. Additionally, the use of sensitive molecular diagnostic tests, such as the Xpert MTB/RIF assay, for TB screening among prisoners has not been widely explored. Studies using mathematical modeling suggest that annual mass screening can reduce the incidence of TB in prisons [3, 10]. However, there are no specific guidelines on how screening should be performed. Due to costs and a lack of evidence on effective screening approaches in this population, few prisons in low- and middle-income countries perform systematic screening for TB. Our objective was to identify effective and efficient approaches to TB screening in prisons that could be implemented in low- and middle-income countries.

METHODS

Study Population

This study was carried out in 3 prisons in Mato Grosso do Sul, Brazil. Brazil's national prison population is > 700 000 individuals, the third largest globally [11]. Three prisons were included in this study: Penitenciária Estadual de Dourados (PED), Estabelecimento Penal Jair Ferreira de Carvalho (EPJFC), and Instituto Penal de Campo Grande (IPGC). These prisons exclusively incarcerate males ≥ 18 years old and were selected because they are the largest in the state and had the highest tuberculosis infection and disease rates in preliminary studies [7, 12].

Study procedures

All prisoners were invited to participate, and those who accepted provided written informed consent. The study was approved by Federal University of Grande Dourados, the National Committee on Research Ethics (number 2.195.047), and the Institutional Review Board of Stanford University (number 40285). Each participant was then interviewed using a standardized questionnaire to collect demographic and clinical information. We asked each participant about TB-related symptoms according to World Health Organization (WHO) guidelines [13, 14]. All participants were instructed to produce a sputum sample with a target volume of at least 2ml. On this primary sample, Xpert MTB/RIF[®] assay (Cepheid, Sunnyvale; fourth generation; hereinafter Xpert) was performed; the remainder of the sample was transported to the support laboratory for culture. A second sputum sample was collected on the following day for a second culture. Participants who were unable to produce sputum were coached by nursing staff; however, sputum induction was not performed, and many participants were unable to produce a sample. Participants without sufficient samples were included in the study.

All participants underwent posterior-anterior chest radiography (CXR). Chest radiographs were then evaluated with Computer-Aided Detection for Tuberculosis (CAD4TB) software version 5 [15]. CAD4TB assigns a quality assessment to a CXR, produces a heat map indicating areas with possible abnormalities, and designates a score between 1 and 100 related to the likelihood of radiological abnormalities suggestive of a TB diagnosis. CAD4TB was calibrated with training data from

radiographic images of participants with (n = 80) and without (n = 200) microbiologically confirmed TB. Training data demonstrated high accuracy (area under the curve = 0.88), with a sensitivity and specificity >80% using a CAD4TB score ≥ 60 . Participants with a CAD4TB score ≥ 60 were clinically reevaluated; those who had been unable to produce sputum on the first occasion were given another opportunity and additional coaching to produce a sample for testing by Xpert assay. Those participants with negative results or who were still unable to produce sputum were assessed by a physician. All TB cases identified during screening were provided free treatment according to national guidelines [16].

Derivation of Mass Diagnostic Screening Algorithms

All participants were prospectively and systematically screened as outlined above; we then retrospectively evaluated 4 hypothetical, intensive screening algorithms (Figure 1) consisting of more limited sets of diagnostics:

- Strategy 1: Sputum testing by Xpert for all participants who could produce sputum at the moment of questionnaire, regardless and presence of symptoms.
- Strategy 2: Sputum testing by Xpert only for those who reported any TB-related symptom of any duration and who could produce sputum at the moment of questionnaire.
- Strategy 3: CXR with CAD4TB scoring for all participants. Those with CAD4TB score ≥ 60 underwent sputum testing by Xpert.
- Strategy 4: Symptom screening, followed by sputum Xpert testing for participants who reported a TB-related symptom. Those without any TB symptoms underwent CXR with CAD4TB scoring. Sputum collection and Xpert testing was then offered to participants with a CAD4TB score ≥ 60 .

Outcome Definitions

We followed national Brazilian guidelines and WHO definitions for TB diagnosis. We defined a TB case as any individual with a positive sputum Xpert, sputum culture, or with a physician diagnosis based on clinical-epidemiological data and radiographic abnormalities. All participants with TB were administered a rapid HIV test and evaluated through a nursing and medical examination.

Analytical Approach and Cost Evaluation

We calculated the cost of each screening procedure: symptom screening interviews, Xpert, culture, and radiographic and clinical evaluations. These costs include equipment, maintenance, consumables, and personnel time. The supplementary table 1 has description of the full cost for each diagnostic procedure (Supplementary Appendix).

In our calculations, we assumed the equipment used during mass screening would remain useful for a period of 10 years and amortized the cost over this period. Personnel time was calculated based on the salary of staff members involved in each screening component, time devoted to each component of screening, and the number of individuals who could be screened during that unit time. We calculated average unit cost by dividing total cost of each diagnostic procedure by the total number of procedures during the study period. The cost of each Xpert cartridge was US\$9.90.

To calculate the cost per case detected, we assumed the definition of fixed and variable costs. Fixed costs are costs that apply to the entire cohort, regardless of how many people are screened, such as purchasing and maintaining equipment and software. Variable costs are costs related to use, such as human resources, inputs and evaluation of each radiographic image in CAD4TB. The cost per case detected was calculated for each strategy by multiplying the average unit cost by the number of procedures performed in each strategy and then dividing by the cases detected in the strategy. The values in Brazilian reais were converted to US dollars using the quotation of 28 November 2018 (R\$3.87 = US\$1.00).

RESULTS

Study Population

Between November 2017 and July 2018, we screened 5387 of 6054 eligible study participants (88.9%). Reasons for not participating included lack of interest, lack of clothing to leave the cell, and fear of meeting members of rival groups. These three prisons can hold up to 1610 prisoners, but currently hold 6054 incarcerated individual in total and have high turnover rates (Supplementary Appendix). Participating inmates had a median age of 30.5 years (Table 1). More than half of participants were smokers

(58.3%) and used some type of illicit drug in the past year (58.8%), and 70.3% were previously incarcerated. More than 71.4% of participants reported knowing a person diagnosed with TB, and 8.2% reported having prior TB. During the study period, a total of 214 participants were diagnosed with pulmonary TB, equating to a prevalence of 3973 per 100000 participants (95% confidence interval, 3483 – 4528). Disaggregating by prison, we identified TB prevalence of 5567/100000 (101/1814) in EPJFC, 3607/100000 (82/2273) in PED, and 2384/100000 (31/1300) in IPCG.

Of the diagnosed cases on the visit initial, 172 (80.3%) were diagnosed by the Xpert assay and sputum culture. At the initial visit, sputum was obtained from 1467 inmates. Among these, Xpert was performed on almost all participants (1452 [98.9%]) and detected 160 TB cases (Figure 2). Culture was performed on 1385 participants and 12 additional cases were identified by culture. Sputum smear tests were performed on 1386 participants; among the 214 TB cases who had smear microscopy performed, 49 (22.8%) had a positive smear. All TB cases that tested smear-positive were positive by Xpert. Among 1295 participants who were culture and/or Xpert negative, 261 had a CAD4TB score ≥ 60 . According to the study protocol, these participants were reevaluated for TB, 114 did Xpert, and 22 were diagnosed (11 by Xpert and 11 by clinical evaluation). Among participants who did not produce a sputum sample at the initial visit ($n = 3920$), 523 (13.3%) had a CAD4TB score ≥ 60 . A second attempt was made to collect sputum among these participants, of which 155 (29.6%) were successful and 9 were Xpert positive. A further 11 cases were clinically diagnosed after physician reevaluation. Among cases of active TB, 4 (1.9%) were HIV positive.

Accuracy and Yield of Symptom- and Radiograph-based Screening

In the initial screening interview, 2127/5387 (39.5%) reported at least 1 WHO-defined TB symptom; the most common of the symptoms was cough (71.8%). Symptom screening alone had a sensitivity and specificity of 81.3% and 61.6%, respectively. If screening was initiated based on cough alone rather than a comprehensive symptom screen, 151 (70.6%) cases would be detected (Table 2). The sensitivity of CXR with a CAD4TB score ≥ 60 was 77.1% and specificity was 85.6%.

The prevalence of TB was very low (0.2%) among participants with no symptoms and a CAD4TB score < 60 , and this group comprised just over half (51.6%) of all participants. Prevalence among participants with no TB symptoms but CAD4TB

score ≥ 60 , comprising 8.7% of the cohort, was 7.0%. Among the 22.0% of participants with cough and CAD4TB score < 60 , prevalence was 3.0%. The highest-risk group consisted of participants with both cough and CAD4TB score ≥ 60 , in whom prevalence was 34.0%; although only 6.3% of participants met both criteria, this accounted for 53.8% of all TB cases detected.

Costs and Efficiency of Screening Strategies

Among diagnostic modalities used during mass screening, the highest cost per participant was for Xpert (US\$19.20), followed by CXR with CAD4TB scoring (US\$6.28), clinical evaluation (US\$2.60), and symptom screening interviews (US\$1.90) (Table 3). The costliest component of Xpert was consumables (54.8%). For CAD4TB score, CXR, human resources, equipment and CAD4TB score analysis contributed almost equally to main costs (29.6%, 29.0% and 29.8%, respectively).

The cost per case detected for all strategies ranged from US\$249 to US\$395 (Table 4). Strategy 1 (Xpert assay for all participants) resulted in the second highest yield, detecting 74% of all cases, at lowest cost (\$249) per case detected. Strategy 2 (Xpert for individuals with any symptom) had a low cost per case detected (US\$255) but resulted in lower yield (65%) compared with strategies 1 and 4. Strategies 2 and 3 had lower yield (65% and 64%, respectively) than strategies 1 and 4. And strategies 3 and 4 had a higher cost per case diagnosed (US\$370 and US\$395, respectively).

DISCUSSION

Tuberculosis is a major infectious disease problem within prisons worldwide. However, there is a dearth of evidence concerning how to effectively detect TB while controlling costs in these environments. As a result, screening modalities in prisons globally remain variable, with few high-TB-burden countries enacting systematic screening policies in correctional facilities. In 3 prisons in Brazil, we found a very high prevalence (3973 per 100000) of TB through systematic screening of inmates. This prevalence is higher to identified in other studies in prisons in Brazil and other countries [17–21].

Strategies 1 and 4 had similar yields. We found that systematic Xpert testing among all individuals able to produce sputum was effective at a modest cost per case diagnosed of US\$249 dollars, and detected only 3 fewer cases compared to strategy

4, which detected the most due to radiographically diagnosed cases. Implementing a symptom screen to identify individuals for sputum testing had a similar efficiency at US\$255 per case detected. Strategies involving CXR were most costly and did not increase the overall yield compared with sputum Xpert testing alone. Together, these results suggest that testing all inmates able to produce sputum using Xpert may be an effective and affordable strategy in high-burden prisons. We also conducted a sensitivity analysis using a \$5.00 USD value for Xpert MTB/RIF cartridges. Under this pricing assumption for Xpert cartridges, Strategy 1 remained the most effective and efficient strategy. We believe this further supports our primary analysis (Supplementary Appendix).

There has been debate over the reliability of symptom screening to triage the use of diagnostics in high-risk populations, due to limitations in both sensitivity and specificity [22, 23]. We found that approximately 39.5% of all inmates reported at least 1 WHO-defined TB symptom [13], of which cough was the most common. Several studies show that mass screening using a cough-based strategy has moderate sensitivity [22, 24]. In this study, 81.3% of individuals with tuberculosis had at least 1 TB-related symptom, such that an algorithm beginning with symptom-screening would detect the majority of cases, while reducing the number of individuals who require testing. An additional 19 patients (8.8% of all cases) were detected by screening all individuals, irrespective of symptoms (strategy 1); this required screening an additional 289 participants by Xpert, as most of the 3260 participants without symptoms also didn't produce sputum.

The high number of symptomatic participants may be due to the high frequency of smoking and illicit drug use in our population. Studies of the general population [25–27] show a lower prevalence of symptoms than studies with prison inmates [7, 22, 24]. Our study used cough of any duration as a symptom, rather than cough >2 weeks as is commonly done in other studies, increasing sensitivity at the expense of specificity. Symptom-based screening in the context of mass screening may perform better in populations with a lower prevalence of smoking, in whom the specificity of cough is higher.

At the beginning of the study, we defined a CAD4TB threshold of ≥ 60 based on preliminary data indicating a sensitivity and specificity of approximately 80%. In this study, we found overall sensitivity to be 77.1% and specificity to be 82.8%. This

sensitivity was slightly lower than that of symptom screening (81.3%), but specificity was much higher (60.5% for symptom screening). The cost of radiographic screening or symptom screening followed Xpert assay and CXR were considerably higher than that of symptom screening and Xpert for all individuals. The cost per case diagnosed for screening with Xpert assay for all individuals was lower. Alternative thresholds could be used to increase sensitivity of CXR with CAD4TB, at the expense of specificity, and further work is needed to identify optimal thresholds to maximize cost-effectiveness.

The strengths of our study include a representative sample of prisoners in Mato Grosso do Sul. The 3 prisons we screened house 32% of the state's prison population [19, 21]. Our participation rate of 88.9% of the study's target population is similar to previous recruitments performed by our group [7] and other mass screening initiatives [19]. We undertook a rigorous microcosting analysis to derive "real-world" costs of implementing various components of triage and diagnosis in prisons, which are critical to decisions of scaling up systematic screening in these settings.

There are several limitations to this study. A major challenge was that only 27.2% of participants were able to produce a sputum sample in initial visit, and sputum induction was not possible in this setting. As a result, we likely underestimated the true prevalence of tuberculosis. However, our estimates for the yield and cost per case diagnosed when screening all participants reflect this limitation in prisons, which is not just a study challenge but a real-world obstacle to screening. While sputum induction would likely improve yield, it is possible that the efficiency (prevalence among tested individuals) would be lower, and the cost per case diagnosed would likely be higher. Our findings do, however underscore the need for non-sputum-based diagnostics to reach patients earlier in the TB disease spectrum [28–31].

We do not use testing for TB infection, either through a interferon gamma release assays (IGRA) or tuberculin skin test, in our diagnostic algorithms. Previous tuberculin skin test conversion studies in Brazilian prisons have demonstrated hyperendemic rates of transmission with an annual conversion above 25% [7,12]. In a setting with such a high force of infection, it's unclear how tuberculin skin (or IGRA) testing would accurately discriminate TB disease.

We estimated costs assuming that diagnostic infrastructure (Xpert machines, radiography equipment) was not present; for prisons in which such investments have been made for routine diagnostic purposes, incremental costs per case diagnosed via

mass screening may be lower. Finally, we evaluated a limited combination of commonly used diagnostics (symptom screening, Xpert, radiography); while many more combinations or algorithms are possible using, for example, different criteria for interpretation of these screening tools, we selected these to be simple and scalable for use in resource-constrained settings.

In summary, our results suggest that mass TB screening in high-burden prisons, conducted by sputum Xpert testing of all inmates or those with symptoms, is an effective approach to case detection at a modest cost per case detected. Chest radiography, while it has higher overall accuracy than symptom screening, was more costly and did not substantially improve yield compared with sputum-based screening of all participants. Active case finding by sputum testing with Xpert MTB/RIF assay should be scaled up in Brazilian prisons and other high-burden countries to address the TB in incarcerated populations.

Notes

Author Contributions. A.S.S., E.F.L., C.R., A.I.K., J.R.A. and J.C. were involved in the study conception and design. A.S.S., E.F.L. and F.L. were involved in the data collection. A.S.S., R.D.O., E.F.L., F.L., O.C. and L.M. were involved in the data analysis and manuscript drafting. C.G., T.C., A.I.K., J.R.A. and J.C. were involved in the study design and manuscript review. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments. The authors thank the State Secretary of Health of Mato Grosso do Sul and State Agency of Administration Prisons for their full support during the study period; the study participants for their kind cooperation during the data collection process; and the Central Laboratory of the state of Mato Grosso do Sul for the support in the accomplishment of the laboratory tests. All data generated or analyzed during this study are included in this published article and its supplementary information files.

Financial support. This study was supported by the US National Institutes of Health (grant number R01 AI130058) and the State Secretary of Health of Mato Grosso do Sul.

Potential conflicts of interest. The authors: No reported conflicts of interest. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest.

References

1. Kyu HH, Maddison ER, Henry NJ, et al. The global burden of tuberculosis: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* 2018;18:261–84.
2. Zumla A, George A, Sharma V, Herbert RHN, Oxley A, Oliver M. The WHO 2014 global tuberculosis report—further to go. *Lancet Glob Health* 2015; 3:e10–2.
3. Mabud TS, de Lourdes Delgado Alves M, Ko AI, et al. Evaluating strategies for control of tuberculosis in prisons and prevention of spillover into communities: An observational and modeling study from Brazil. *PLoS Med* 2019; 16:e1002737.
4. Cudahy PGT, Andrews JR, Bilinski A, et al. Spatially targeted screening to reduce tuberculosis transmission in high-incidence settings. *Lancet Infect Dis* 2019; 19:e89–95.
5. Baussano I, Williams BG, Nunn P, Beggiato M, Fedeli U, Scano F. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. *PLoS Med* 2010; 7:e1000381.
6. Mamani M, Mahmudian H, Majzoobi MM, Poorolajal J. Prevalence and incidence rates of latent tuberculous infection in a large prison in Iran. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20:1072–7.
7. Paião DS, Lemos EF, Carbone AD, et al. Impact of mass-screening on tuberculosis incidence in a prospective cohort of Brazilian prisoners. *BMC Infect Dis* 2016; 16:533.
8. Arroyave L, Keynan Y, López L, Marin D, Arbeláez MP, Rueda ZV. Negative latent tuberculosis at time of incarceration: identifying a very high-risk group for infection. *Epidemiol Infect* 2017; 145:2491–9.
9. Bourdillon PM, Gonçalves CCM, Pelissari DM, et al. Increase in tuberculosis cases among prisoners, Brazil, 2009–2014. *Emerg Infect Dis* 2017; 23:4969.
10. Legrand J, Sanchez A, Le Pont F, Camacho L, Larouze B. Modeling the impact of tuberculosis control strategies in highly endemic overcrowded prisons. *PLoS One* 2008; 3:e2100.
11. Brazil, Ministry of Justice and Public Security. National survey of prison information: INFOPEN update June/2016. Brasília: Ministry of Justice and Public Security, 2017. Available at: http://depen.gov.br/DEPEN/depen/sisdepen/infopen/relatorio_2016_22-11.pdf. Accessed 22 September 2018.
12. Carbone A da SS, Paião DSG, Sgarbi RVE, et al. Active and latent tuberculosis in Brazilian correctional facilities: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2015; 15:24.

13. Bone A, Aerts A, Grzemska M, et al. Tuberculosis control in prisons: a manual for programme managers. WHO/CDS/TB/2000.281.191. 2000. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66823>. Accessed 27 June 2019.
14. World Health Organization. Implementing the End TB strategy: the essentials. Geneva, Switzerland: WHO, 2015.
15. Delft Imaging Systems. CAD4TB: Computer-Aided Detection for Tuberculosis. Available at: <https://www.delft.care/cad4tb>. Accessed 26 June 2019.
16. Brazil Ministry of Health. Guidelines for tuberculosis control in Brazil. Brasília: Ministry of Health: Secretariat of Health Surveillance: Department of Epidemiological Surveillance, 2018.
17. Brazil Ministry of Health. Epidemiological bulletin 11. Brasília: Ministry of Health, 2018. Available at: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/26/2018-009.pdf>. Accessed 6 February 2019.
18. Valença MS, Possuelo LG, Cezar-Vaz MR, et al. Tuberculosis in Brazilian prisons: an integrative literature review. *Ciênc Amp Saúde Coletiva* 2016; 21:2147–60.
19. Pelissari DM, Kuhleis DC, Bartholomay P, et al. Prevalence and screening of active tuberculosis in a prison in the south of Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018; 22:1166–71.
20. Vinkeles Melchers NV, van Elsland SL, Lange JM, Borgdorff MW, van den Hombergh J. State of affairs of tuberculosis in prison facilities: a systematic review of screening practices and recommendations for best TB control. *PLoS One* 2013; 8:e53644.
21. Lemos AC, Matos ED, Bittencourt CN. Prevalence of active and latent TB among inmates in a prison hospital in Bahia, Brazil. *J Bras Pneumol* 2009; 35:63–8.
22. Sanchez A, Gerhardt G, Natal S, et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis and comparative evaluation of screening strategies in a Brazilian prison. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:633–9.
23. Fournet N, Sanchez A, Massari V, et al. Development and evaluation of tuberculosis screening scores in Brazilian prisons. *Public Health* 2006; 120:976–83.
24. Sanchez A, Larouzé B, Espinola AB, et al. Screening for tuberculosis on admission to highly endemic prisons? The case of Rio de Janeiro State prisons. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13:1247–52.
25. Hoa NB, Sy DN, Nhung NV, Tiemersma EW, Borgdorff MW, Cobelens FG. National survey of tuberculosis prevalence in Viet Nam. *Bull World Health Organ* 2010; 88:273–80.
26. Federal Republic of Nigeria. Report first national TB prevalence survey 2012, Nigeria. Abuja, Nigeria: Ministry of Health, 2012. Available at: https://www.who.int/tb/publications/NigeriaReport_WEB_NEW.pdf. Accessed 28 June 2019.
27. Soemantri S, Senewe FP, Tjandrarini DH, et al. Three-fold reduction in the prevalence of tuberculosis over 25 years in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11:398–404.
28. Walzl G, McNerney R, du Plessis N, et al. Tuberculosis: advances and challenges in development of new diagnostics and biomarkers. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:e199–210.

29. Denkinger CM, Kik SV, Cirillo DM, et al. Defining the needs for next generation assays for tuberculosis. *J Infect Dis* 2015; 211(Suppl 2):S29–38.
30. Keeler E, Perkins MD, Small P, et al. Reducing the global burden of tuberculosis: the contribution of improved diagnostics. *Nature* 2006; 444(Suppl 1):49–57.
31. Calligaro GL, Zijenah LS, Peter JG, et al. Effect of new tuberculosis diagnostic technologies on community-based intensified case finding: a multicenter randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:441–50.

Tables and Figures

Table 1. Sociodemographic Characteristics and Risk Factors for Tuberculosis Among Screened Inmates.

Table 2. Predictive Value of World Health Organization Tuberculosis Symptom Screen, Cough, and Computer-Aided Detection for Tuberculosis Score in 5387 Screened Inmates.

Table 3. Total and Unit Cost for Each Screening or Diagnostic Procedure.

Table 4. Yield and Cost per Case Diagnosed for 4 Tuberculosis Screening Strategies.

Figure 1. Outline of tuberculosis screening strategies assessed among prisoners in the study.

Figure 2. Tuberculosis (TB) cases overlap of screening strategies. Strategy 1: Xpert MTB/RIF assay for all prisoners. Strategy 2: Xpert test only for those who reported any TB symptom. Strategy 3: Chest radiography, those with Computer-Aided Detection for Tuberculosis (CAD4TB) score ≥ 60 undergo Xpert test. Strategy 4: Symptom screening, followed by Xpert test, those without any TB symptoms undergo chest radiography with CAD4TB scoring followed by Xpert test.

Table 1. Sociodemographic Characteristics and Risk Factors for Tuberculosis Among Screened Inmates.

Variables	Total (N = 5387)	TB cases (n = 214)	No TB (n = 5173)	<i>P</i> value
Prison unit				
PED	2272 (42.2)	82 (38.3)	2,191 (42.4)	0.24
EPJFC	1814 (33.7)	101 (47.2)	1,713 (33.1)	<0.01
IPCG	1300 (24.1)	31 (14.5)	1,269 (24.5)	<0.01
Median age, y (IQR)	30.5 (25-37)	30 (25-37)	31 (25-37)	<0.01
Ethnic				
Mixed	3312 (61.5)	136 (63.6)	3176 (61.3)	0.52
White	1306 (24.2)	49 (22.9)	1257 (24.3)	0.64
Black	617 (11.5)	23 (10.7)	593 (11.4)	0.76
Indigenous	144 (2.6)	6 (2.8)	138 (2.6)	>0.99
Asian	8 (0.1)	0 (0.0)	8 (0.2)	>0.99
< 8 y of schooling	3540 (65.7)	154 (72.0)	3386 (65.4)	0.04
Current smoker	3139 (58.3)	161 (75.2)	2978 (57.5)	<0.01
Illicit drug use over the last year	3172 (58.8)	169 (78.9)	3003 (58.0)	<0.01
BCG vaccinated	4736 (87.9)	185 (86.4)	4551 (87.9)	0.49
Previous TB	482 (8.2)	56 (26.2)	426 (8.2)	<0.01
Know someone with TB	3849 (71.4)	181 (84.6)	3668 (70.9)	<0.01
Report any WHO TB symptoms	2127 (39.4)	174 (81.3)	1953 (37.7)	<0.01
Report cough	1527 (28.3)	151 (70.6)	1376 (26.6)	<0.01
Previously incarcerated	3786 (70.3)	167 (78.0)	3619 (70.0)	<0.01

Data are presented as no. (%) unless otherwise indicated.

Abbreviations: BCG, Bacillus Calmette-Guérin; EPJFC, Estabelecimento Penal Jair Ferreira de Carvalho; IPCG, Instituto Penal de Campo Grande; IQR, interquartile range; PED, Penitenciária Estadual de Dourados; TB, tuberculosis; WHO, World Health Organization.

Table 2. Predictive Value of World Health Organization Tuberculosis Symptom Screen, Cough, and Computer-Aided Detection for Tuberculosis Score in 5387 Screened Inmates.

Symptoms	Cough	CAD4TB Score	Number of individuals (% of total cohort)	Number of cases (TB prevalence)	% of all TB cases detected
Absent	No	<60	2793 (51.8)	7 (0.2)	3.3
		≥60	467 (8.7)	33 (7.0)	15.4
Total			3260 (60.5)	40 (1.2)	18.7
Present	No	<60	498 (9.2)	6 (1.2)	2.8
		≥60	102 (2.0)	17 (16.6)	7.9
	Yes	<60	1189 (22.0)	36 (3.0)	16.8
		≥60	338 (6.3)	115 (34.0)	53.8
Total			2127 (39.5)	174 (8.2)	81.3

Abbreviations: CAD4TB, Computer-Aided Detection for Tuberculosis; TB, tuberculosis.

Table 3. Total and Unit Cost for Each Screening or Diagnostic Procedure.

Category		Total cost of the item, 2018 US\$	Unit cost, 2018 US\$
Interview (n = 5387)			
Fixed Costs	Equipment [§]	127.63	0.02
Variable Costs	Human Resources	10027.80	1.86
	Inputs	105.21	0.02
Total		10260.64	1.9
Clinical evaluation (n = 764)			
Variable Costs	Human Resources	1986.40	2.60
Total		1986.40	2.60
Radiograph (n = 5387)			
Fixed Costs	Equipment [§]	9840.73	1.83
	CAD4TB Software	667.00	0.12
	Transport mobile diagnostic unit	3875.96	0.72
Variable Costs	Human Resources	10 027.80	1.86
	CAD4TB Score	9427.25	1.75
Total		33 838.74	6.28
Xpert MTB/RIF assay (n = 1743)			
Fixed Costs	Equipment [§]	4954.98	2.84
	Maintenance	5167.95	2.97
Variable Costs	Human Resources	5013.90	2.87
	Inputs	18 339.23	10.52
Total		33 476.06	19.20

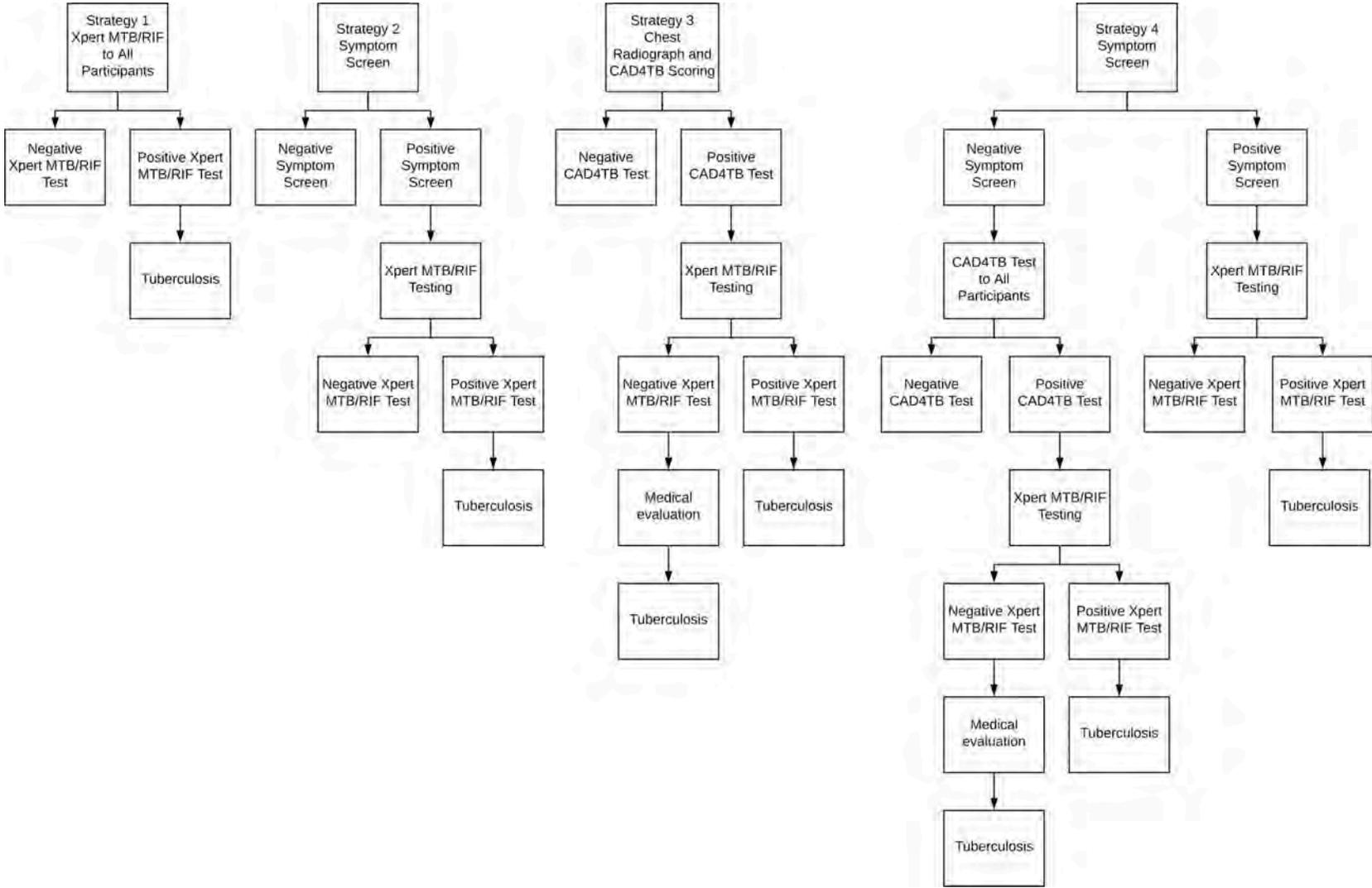
Abbreviations: CAD4TB, Computer-Aided Detection for Tuberculosis; US, United States; MTB, *Mycobacterium tuberculosis*; RIF, Rifampicin. Projected cost for a useful life of 10 years, based on the examinations made for 1 year.

Table 4. Yield and Cost per Case Diagnosed for 4 Tuberculosis Screening Strategies

Strategies	Cases Diagnosed	Missed Cases	% Yield (95% CI)	Participants Screened with Xpert, No.	Mean Cost per case detected, US\$
All cases	214	–	–	–	485
Comparator Groups					
Strategy 1: Sputum Xpert for all participants	160	54	74 (68-80)	1,452	249
Strategy 2: Symptom screening If Positive: Xpert	141	73	65 (59-71)	1,163	255
Strategy 3: Chest Radiography (CAD4TB) score ≥ 60 : Xpert	138	76	64 (57-70)	383	370
Strategy 4: Symptom screening If Positive, Xpert If Negative, CXR (CAD4TB) followed by Xpert if score ≥ 60	163	51	76 (70-81)	1,248	395

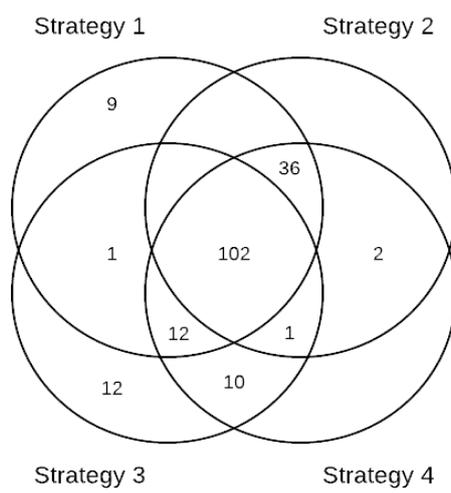
Abbreviations: CAD4TB, Computer-Aided Detection for Tuberculosis; CI, confidence interval; CXR, chest radiograph; MTB, *Mycobacterium tuberculosis*; RIF, Rifampicin; US, United States.

Figure 1. Outline of tuberculosis screening strategies assessed among prisoners in the study.



Abbreviations: CAD4TB, Computer-Aided Detection for Tuberculosis; MTB, *Mycobacterium tuberculosis*; RIF, Rifampicin.

Figure 2. TB cases overlap of screening strategies. Strategy 1: Xpert MTB/RIF assay for all prisoners. Strategy 2: Xpert MTB/RIF test only for those who reported any TB symptom. Strategy 3: Chest radiography, those with CAD4TB score ≥ 60 undergo Xpert MTB/RIF test. Strategy 4: Symptom screening, followed by Xpert MTB/RIF test, those without any TB symptoms undergo chest radiography with CAD4TB scoring followed by Xpert MTB/RIF test



Abbreviations: CAD4TB, Computer-Aided Detection for Tuberculosis; MTB, Mycobacterium tuberculosis; RIF, Rifampicin; TB, Tuberculosis.

Supplementary Appendix

Supplementary Table 1. Description of the Full Cost Components for Each Diagnostic Procedure.

Supplementary Table 2. Characteristics of the Population of the Three Prisons.

Supplementary Table 3. Yield and Cost per Case Diagnosed for 4 Tuberculosis Screening Strategies in EPJFC.

Supplementary Table 4. Yield and Cost per Case Diagnosed for 4 Tuberculosis Screening Strategies in IPCG.

Supplementary Table 5. Supplementary table 3. Yield and Cost per Case Diagnosed for 4 Tuberculosis Screening Strategies in PED.

Supplementary Table 6. Yield and Cost per Case Diagnosed for 4 Tuberculosis Screening Strategies Under a 5.00 USD Price for Xpert Cartridges.

Supplementary Table 7. Predictive Value of World Health Organization Tuberculosis Symptom Screen, Cough >2 weeks, and Computer-Aided Detection for Tuberculosis Score in 5387 Screened Inmates.

Supplementary Table 1. Description of the Full Cost Components for Each Diagnostic Procedure

Category	Item	Cost	Cost per 100 exams	
Interview (n = 5387)				
Equipment [§]	Microcomputer	100.00	1.8	
	Anthropometric scale	27.63	0.5	
Inputs	Sulphite paper	105.21	2,0	
Human resources	Nurse	10 027.80	186.1	
Total		10 260.64	190.4	
Clinical evaluation (n = 764)				
Human resources	Medical doctor	1986.4	260.0	
Total		1986.4	260.0	
Radiograph (n = 5387)				
Equipment [§]	Radiograph	2651.50	49.2	
	Image scanner	2441.86	45.3	
	Container	4747.37	88.1	
Human resources	Radiology technician	10 027.80	186.1	
Software	CAD4TB	667.00	12.4	
Analysis	Radiograph analysis (CAD4TB)	9427.25	175.0	
Transport	Mobile diagnostic unit	3875.96	72.0	
Total		33 838.74	628.1	
Xpert MTB/RIF assay (n = 1743)				
Equipment [§]	GeneXpert device	4894.05	280.8	
	Bunsen burner	12.50	0.7	
	Vortex	48.43	2.8	
Inputs	Collector pot	209.16	12.0	
	Falcon tube 15mL	418.32	24.0	
	Xpert MTB/RIF cartridge	17 255.70	990.0	
	Disposable gloves	44.30	2.6	
	N95 mask	8.55	0.5	
	Disposable apron	296.13	16.9	
	Protective goggles	2.49	0.1	
	Sterile Pasteur pipette	104.58	6.0	
	Human resources	Laboratory technician	5013.90	287.7
	Equipment maintenance	Module replacement	5167.95	296.5
Total		33 470.06	1920.6	

Abbreviations: CAD4TB, Computer-Aided Detection for Tuberculosis; MTB, Mycobacterium tuberculosis; RIF, Rifampicin; TB, Tuberculosis.

[§]Projected cost for a useful life of 10 years, based on the examinations made for 1 year.

Supplementary Table 2. Characteristics of the Population of the Three Prisons

Population of study	EPJFC	IPCG	PED	Total
Inmates capacity	642	268	780	1,690
Number of inmates	2,305	1,325	2,424	6,054
Median (IQR) number of inmates per cell	6 (5, 13)	23 (10, 49)	8 (6, 14)	8 (5, 14)

Abbreviations: EPJFC, Estabelecimento Penal Jair Ferreira de Carvalho; IPCG, Instituto Penal de Campo Grande; IQR, Interquartile range; PED, Penitenciária Estadual de Dourados.

Supplementary Table 3. Yield and Cost per Case Diagnosed for 4 Tuberculosis Screening Strategies in EPJFC

Strategies	Cases Diagnosed	Missed Cases	% Yield (95% CI)	Participants Screened with Xpert, No.	Mean Cost per case detected, US\$
All cases	101	–	–	–	581
Comparator Groups					
Strategy 1: Sputum Xpert for all participants	85	16	84 (75-90)	523	243
Strategy 2: Symptom screening If Positive: Xpert	82	19	81 (72-87)	454	240
Strategy 3: Chest Radiography (CAD4TB) score ≥ 60 : Xpert	68	33	67 (57-75)	110	485
Strategy 4: Symptom screening If Positive, Xpert If Negative, CXR (CAD4TB) followed by Xpert if score ≥ 60	86	15	83 (76-90)	465	440

Abbreviations: CAD4TB, Computer-Aided Detection for Tuberculosis; CI, confidence interval; CXR, chest radiograph; EPJFC, Estabelecimento Penal Jair Ferreira de Carvalho; MTB, Mycobacterium tuberculosis; RIF, Rifampicin; TB, Tuberculosis. US, United States.

Supplementary Table 4. Yield and Cost per Case Diagnosed for 4 Tuberculosis Screening Strategies in IPCG

Strategies	Cases Diagnosed	Missed Cases	% Yield (95% CI)	Participants Screened with Xpert, No.	Mean Cost per case detected, US\$
All cases	31	–	–	–	1,749
Comparator Groups					
Strategy 1: Sputum Xpert for all participants	26	5	83 (67-92)	211	596
Strategy 2: Symptom screening If Positive: Xpert	21	10	67 (50-81)	198	730
Strategy 3: Chest Radiography (CAD4TB) score ≥ 60 : Xpert	22	9	70 (53-83)	49	1,374
Strategy 4: Symptom screening If Positive, Xpert If Negative, CXR (CAD4TB) followed by Xpert if score ≥ 60	21	10	67 (50-81)	203	1,569

Abbreviations: CAD4TB, Computer-Aided Detection for Tuberculosis; CI, confidence interval; CXR, chest radiograph; IPCG, Instituto Penal de Campo Grande; MTB, Mycobacterium tuberculosis; RIF, Rifampicin; TB, Tuberculosis; US, United States.

Supplementary Table 5. Yield and Cost per Case Diagnosed for 4 Tuberculosis Screening Strategies in PED

Strategies	Cases Diagnosed	Missed Cases	% Yield (95% CI)	Participants Screened with Xpert, No.	Mean Cost per case detected, US\$
All cases	82	–	–	–	839
Comparator Groups					
Strategy 1: Sputum Xpert for all participants	69	13	84 (74-90)	718	345
Strategy 2: Symptom screening If Positive: Xpert	38	44	46 (35-57)	511	562
Strategy 3: Chest Radiography (CAD4TB) score ≥ 60 : Xpert	48	34	58 (47-68)	224	767
Strategy 4: Symptom screening If Positive, Xpert If Negative, CXR (CAD4TB) followed by Xpert if score ≥ 60	62	20	75 (65-83)	564	685

Abbreviations: CAD4TB, Computer-Aided Detection for Tuberculosis; CI, confidence interval; CXR, chest radiograph; PED, Penitenciária Estadual de Dourados; MTB, Mycobacterium tuberculosis; RIF, Rifampicin; TB, Tuberculosis; US, United States.

Supplementary Table 6. Yield and Cost per Case Diagnosed for 4 Tuberculosis Screening Strategies Under a 5.00 USD Price for Xpert cartridges.

Strategies	Cases Diagnosed	Missed Cases	% Yield (95% CI)	Participants Screened with Xpert, No.	Mean Cost per case detected, US\$
All cases	214	–	–	–	448
Comparator Groups					
Strategy 1: Sputum Xpert for all participants	160	54	74 (68-80)	1,452	203
Strategy 2: Symptom screening If Positive: Xpert	141	73	65 (59-71)	1,163	214
Strategy 3: Chest Radiography (CAD4TB) score \geq 60: Xpert	138	76	64 (57-70)	383	356
Strategy 4: Symptom screening If Positive, Xpert If Negative, CXR (CAD4TB) followed by Xpert if score \geq 60	163	51	76 (70-81)	1,248	357

Abbreviations: CAD4TB, Computer-Aided Detection for Tuberculosis; CI, confidence interval; CXR, chest radiograph; MTB, Mycobacterium tuberculosis; RIF, Rifampicin; TB, Tuberculosis; US, United States; USD, United States Dollar.

Supplementary Table 7. Predictive Value of World Health Organization Tuberculosis Symptom Screen, Cough >2 weeks, and Computer-Aided Detection for Tuberculosis Score in 5387 Screened Inmates

Symptoms	Cough >2 weeks	CAD4TB Score	Number of individuals (% of total cohort)	Number of cases (TB prevalence)	% of all TB cases detected
Absent	No	<60	2793 (51.8)	7 (0.2)	3.3
		≥60	467 (8.7)	33 (7.0)	15.4
Total			3260 (60.5)	40 (1.2)	18.7
Present	No	<60	1295 (24.0)	24 (1.1)	11.2
		≥60	298 (5.5)	68 (3.2)	31.7
	Yes	<60	392 (7.3)	18 (0.8)	8.4
		≥60	142 (2.7)	64 (3.0)	29.9
Total			2127 (39.5)	174 (8.1)	81.3

Abbreviations: CAD4TB, Computer-Aided Detection for Tuberculosis; TB, Tuberculosis.

Artigo 2: Oral swab testing by Xpert® MTB/RIF Ultra for mass tuberculosis screening in prisons

(Impact Factor: 4.959; Qualis B2)

Link com as normas da revista: https://jcm.msubmit.net/cgi-bin/main.plex?form_type=display_auth_instructions

Available online 4 February 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.jctube.2020.100148>

Authors:

Fabiano Lima^a; Andrea Santos^b; Roberto Oliveira^a, Carla Silva^b, Crhistinne Gonçalves^a; Jason Andrews^c; Julio Croda^{a,d}.

^aSchool of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

^bFaculty of Health Sciences, Federal University of Grande Dourados, Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil.

^cStanford University School of Medicine, Stanford, CA, United States of America.

^dOswaldo Cruz Foundation, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil.

Key Words: tuberculosis, oral swab, Xpert® MTB/RIF Ultra, prison, screening

Corresponding author: Julio Croda

Julio Croda, PhD, MD

Oswaldo Cruz Foundation, Mato Grosso do Sul

School of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul

Cidade Universitária s/n Unidade 9 - Cidade Universitária,

Campo Grande, MS, 79070-900, Brazil.

Funding: JRA reports grants from National Institutes of Health (1R01AI130058-01) during the conduct of the study. JC reports grants from NIH (1R01AI130058-01) and

grants and personal fees from Brazilian National Research Council and Coordination of Superior Level Staff Improvement during the conduct of the study.

Diagnosis of pulmonary tuberculosis is usually achieved by testing sputum for presence of *Mycobacterium tuberculosis* by microscopy, culture or nucleic acid amplification tests.

However, many individuals are unable to produce sputum, particularly early in the course of illness. In our studies (1) of mass screening among inmates in Brazil, we have high prevalence of undiagnosed active tuberculosis; however, two-thirds of individuals are unable to produce sputum for testing.

The World Health Organization has identified non-sputum based diagnostic tests as a key priority for diagnostic development. Studies have reported that oral swabs, assayed by nucleic acid amplification tests, may be a suitable substitute or complement to sputum testing (2, 3, 4). One recent study found that two oral swabs had equivalent sensitivity as a sputum sample (5). To determine whether this method could be useful in case finding, in which bacillary load is often lower, we evaluated it in the setting of a mass tuberculosis screening study in prison inmates in Brazil.

This study was approved by Federal University of Grande Dourados of Institutional Review Board. Between 2017 and 2018, inmates from the three prisons in Brazil were screened for tuberculosis by symptom assessment, chest radiography, sputum testing by Xpert® MTB/RIF 4th generation and culture. This sub-study was performed between April and September of 2018 we enrolled 128 individuals with pulmonary tuberculosis confirmed by sputum Xpert testing, and 128 controls who tested negative by sputum culture and Xpert. Two oral swabs were collected by patients. The first swab was collected prior to starting treatment and the second was collected the next day. Swabs were collected from the tongue by brushing along the surface for 10 times. Swabs were stored in ependorf with 700 uL sterile lysis buffer for 24 hours at room temperature, and analyzed on Xpert Ultra assay. The second specimen was stored in a -80C freezer for up to 12 weeks and then retested. Threshold-cycle (Ct) of multiple probes targeting the *rpoB* gene was used to estimate mycobacterial load. From that, the Xpert MTB/RIF Ultra quantifies the mycobacterial load as high, medium, low, and very low.

The sensitivity of a single oral swab was 43% (N=55/128; 95% CI: 34-52%). Using two consecutive oral swabs the sensitivity increased to 51% (N=66/128; 95% CI: 43-60%). The specificity was 100% (128/128). In patients with high mycobacterial load in the sputum, the combined sensitivity was 90% (N=9/10). In the patients with medium mycobacterial load in the sputum, the combined sensitivity was 79% (N=23/29). In the patients with low or very low mycobacterial load in the sputum, the combined sensitivity was 38% (N=34/89) (Table 1).

Studies suggest that oral swabs have comparable sensitivity to sputum testing by Xpert in individuals diagnosed with tuberculosis (5). Oral swabs enable sampling in individuals who cannot provide sputum and potentially reduce bioaerosol hazards during collection. However, these studies did not report results stratified by mycobacterial load.

Our data suggest that oral swab sampling, assayed by Xpert, has comparable sensitivity to sputum in patients with high and medium mycobacterial load in the sputum. However, 70% (89/128) of individuals identified through our mass screening study (6) had detection number low or very low in their sputum. In this population, oral swab testing may not have sufficient sensitivity as currently performed. Further studies are needed to identify alternative non-sputum sampling strategies in this population.

Table 1. Sensitivity of oral swab testing with Xpert® MTB/RIF Ultra compared with sputum Xpert® MTB/RIF copy number classification.

Sputum Xpert MTB/RIF copy number classification	Detected by one oral swab (%)	Detected by two oral swabs (%)	Mean number of symptoms* (\pm SD)
High	9/10 (90)	9/10 (90)	4.1 (\pm 2.7)
Medium	22/29 (76)	23/29 (79)	3.0 (\pm 2.6)
Low	16/60 (27)	23/60 (38)	2.4 (\pm 2.4)
Very Low	8/29 (28)	11/29 (38)	2.6 (\pm 1.9)
All	55/128 (43)	66/128 (51)	2.7 (\pm 2.3)

* Tuberculosis symptoms according to World Health Organization guidelines: cough, expectoration, fever, night sweats, weight loss, recent loss of appetite, chest pain, and dyspnea.

REREFENCES

1. Paião DS, Lemos EF, Carbone AD, Sgarbi RV, Junior AL, da Silva FM, Brandão LM, Dos Santos LS, Martins VS, Simionatto S, Motta-Castro AR, Pompílio MA, Urrego J, Ko AI, Andrews JR, Croda J. 2016. Impact of mass-screening on tuberculosis incidence in a prospective cohort of Brazilian prisoners. *BMC Infect Dis.* Oct 3;16(1):533. <https://doi.org/10.1128/JCM.01847-18>.
2. Drobnik A, Judd C, Banach D, Egger J, Konty K, Rude E. 2011. Public health implications of rapid hepatitis C screening with an oral swab for community-based organizations serving high-risk populations. *Am J Public Health.* Nov;101(11):2151-5. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2011.300251>
3. Erickson BR, Sealy TK, Flietstra T, Morgan L, Kargbo B, Matt-Lebby VE, et al. 2016. Ebola Virus Disease Diagnostics, Sierra Leone: Analysis of Real-time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction Values for Clinical Blood and Oral Swab Specimens. *J Infect Dis.* 214(suppl 3), 258–62. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw296>
4. Balán I, Frasca T, Ibitoye M, Dolezal C, Carballo-Diéguez A. 2017. Fingerprick Versus Oral Swab: Acceptability of Blood-Based Testing Increases If Other STIs Can Be Detected. *AIDS Behav.* Feb;21(2):501-504. <https://doi.org/10.1007/s10461-016-1497-4>
5. Luabeya AK, Wood RC, Shenje J, Filander E, Ontong C, Mabwe S, Africa H, Nguyen FK, Olson A, Weigel KM, Jones-Engel L, Hatherill M, Cangelosi GA. 2019. Noninvasive Detection of Tuberculosis by Oral Swab Analysis. *J Clin Microbiol.* Feb 27;57(3):e01847-18. doi: 10.1128/JCM.01847-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01847-18>
6. Carbone A, Lemos E, Oliveira R, Cunha E, Gonçalves C, Ko A, Andrews J, Croda J. Identifying efficient mass screening strategies for tuberculosis in Brazilian prisons using a mobile diagnostic unit. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* Nov, 22 (11) Supplement 2. https://www.abstractserver.com/TheUnion2018/TheUnion2018_Abstracts_Web.pdf

6 CONCLUSÕES

A triagem realizada nos três EP teve duração de nove meses, realizada com 5.387 participantes e 214 foram diagnosticados com TB. A partir dessa triagem, quatro estratégias de triagem em massa foram eleitas de forma que fossem viáveis dentro dos EP.

É importante lembrar que as estratégias para diagnosticar TB dentro das EP devem ser pensadas especificamente para o ambiente prisional, pois devem ser estratégias custo-efetivas e serem possíveis sua realização, ou seja, utilizar estratégias que todas as etapas, possam ser realizadas dentro do próprio EP, e que exijam movimentações mínimas do privado de liberdade dentro da instituição. As estratégias devem se adequar a realidade de EP de países de baixa e média renda.

A coleta de escarro de todos os participantes que conseguiram produzir uma amostra viável de escarro, independente de sintomas de TB, para realizar o teste rápido molecular Xpert se mostrou a estratégia com melhor custo-efetividade para triagem de TB na PPL. Além disso, a realização do Xpert acelera o diagnóstico, pois o aparelho GeneXpert pode estar em sala apropriada dentro do EP e exige pouca estrutura laboratorial, assim a amostra não precisa ser transportada para o laboratório em outro local e o resultado sai em menos de duas horas. Essa rapidez no diagnóstico reflete em início do tratamento imediatamente após o resultado do exame.

A estratégia da triagem iniciando pela radiografia de tórax seguida pelo Xpert quando a radiografia de tórax tivesse alterações teve maior precisão geral do que as outras estratégias, mas foi a mais cara e não melhorou o rendimento em comparação com a triagem baseada na coleta de escarro para todos os participantes. Além disso, uma estratégia de triagem baseada na radiografia de tórax requer movimentação dos privados de liberdade dentro do EP (pode ser difícil essa movimentação por questões de segurança), demanda tempo dos agentes penitenciários no acompanhamento desse exame e requer além da estrutura física montada e manutenção desta, uma equipe de profissionais maior para realizar e interpretar o exame.

Já a triagem baseada em sintomas no contexto da triagem em massa pode ter um desempenho melhor em populações com menor prevalência de tabagismo, nas quais a especificidade principalmente da tosse é maior. Não foi realizado neste estudo a coleta de escarro induzido, então a prevalência identificada no estudo e as triagens baseadas no escarro podem estar subestimadas devido à dificuldade de coleta do material. A indução de escarro poderia melhorar o rendimento da triagem, porém o custo por caso diagnosticado

provavelmente seja maior, e há dificuldade para realizar a indução de escarro devido à necessidade de material específico e tempo para realizar a coleta induzida.

O rendimento e o custo por caso diagnosticado na triagem de todos os participantes também refletem essa limitação (incapacidade de o privado de liberdade conseguir produzir escarro logo após a aplicação do questionário), que não é apenas um desafio do estudo, mas uma dificuldade inerente à triagem. Estas descobertas enfatizam a necessidade de diagnósticos não baseados em escarro para diagnosticar TB.

Diante disso nós realizamos teste Xpert a partir de swab oral de pacientes diagnosticados com TB pulmonar no estudo. Os resultados sugeriram que a amostra de swab oral tem sensibilidade comparável ao escarro em pacientes com alta e média carga micobacteriana no escarro. Porém em indivíduos com nível de detecção baixo ou muito baixo no escarro o swab oral pode não ter sensibilidade suficiente. Mais estudos são necessários para identificar estratégias alternativas de amostragem sem escarro nessa população.

Além da coleta de escarro não ter sido para todos os participantes, o estudo tem outras limitações. A triagem realizada nos três EP teve duração de nove meses, sendo que a previsão inicial era realizar em seis meses. Esse atraso se deve pela logística da triagem dentro da instituição, devido à dificuldade de encaminhar os privados de liberdade. Diante disso não conseguimos avaliar a eficiência da triagem utilizando rastreamento anual e semestral e o impacto na redução da incidência.

A TB é ainda uma doença marcada pelo contexto social e por situações de vulnerabilidades. E sua alta incidência é resultado, em parte, do desenvolvimento social do país, em que os determinantes da situação de pobreza, as deficiências de organização do sistema de saúde dificultam a erradicação da TB. Neste contexto, o diagnóstico de TB realizado pelo Xpert MTB/RIF, por ser uma abordagem sensível e acessível, nos leva a sugerir que esta estratégia deve ser realizada nas prisões brasileiras e de outros países com alta incidência de TB.

7 ANEXOS

7.1 Termo De Consentimento Livre e Esclarecido

Identificação de estratégias de busca ativa de casos de tuberculose e rastreamento de contatos para controle da tuberculose nas prisões brasileiras

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa intitulada “**Identificação de estratégias de busca ativa de casos de tuberculose e rastreamento de contatos para controle da tuberculose nas prisões brasileiras**”. Meu nome é Julio Croda e, junto com o professor Jason Andrews, somos os pesquisadores principais desse projeto. Após receber os esclarecimentos e as informações a seguir, você terá um tempo adequado para pensar e decidir se quer participar desta pesquisa. Se você aceitar, rubricar todas as páginas e assine ao final deste documento, que está impresso em duas vias, sendo que uma delas é sua e a outra, será arquivada comigo. Esclareço que se você decidir não participar, não será penalizado(a) de forma alguma e nem impedido de participar de outras pesquisas. Mas, se aceitar participar, suas dúvidas sobre a pesquisa poderão ser esclarecidas diretamente com a equipe desta pesquisa que estará na penitenciária durante todo o período de triagem. Além disso, caso tenha acesso a telefone e e-mail, poderá enviar questionamentos à equipe sob a forma de e-mail (juliocroda@ufgd.edu.br) ou sob forma de ligação a cobrar para o número (67) 98122-9959. As dúvidas sobre os seus direitos como participante desta pesquisa, você também poderá esclarecer junto ao **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)** da UFGD, através do telefone (67) 3410-2853. O CEP da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD) é um colegiado interdisciplinar e independente, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, e tem como objetivo defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade. Funciona de segunda a sexta-feira, das 07:00 às 16:00 horas, na Rua Melvin Jones, 940, Jardim América, Dourados/MS. Estamos fazendo esta pesquisa para descobrir novas maneiras de controlar a tuberculose nas prisões do Brasil.

A sua participação nesta pesquisa será em 3 etapas:

Na **primeira etapa** você responderá a um questionário, aplicado por um dos membros da nossa equipe. Depois coletaremos aproximadamente 5mL (uma colher de sopa) de seu catarro em um pote disponibilizado pela equipe. Acreditamos que esta etapa poderá demorar até 10 minutos.

Na **segunda etapa** faremos um exame de Raio-X do seu peito, em caminhão estacionado próximo ao estabelecimento penal. O tempo para realizar essa etapa é de até 10 minutos.

Na **terceira etapa**, em até 72 horas, coletaremos outra amostra de catarro, que pode demorar até 5 minutos.

Após o processamento das amostras de catarro, as mesmas serão armazenadas. Se houver crescimento bacteriano das culturas de catarro, esta será armazenada nas dependências do Laboratório de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados e no Laboratório Central de Mato Grosso do Sul.

A qualquer momento você poderá retirar o consentimento de guarda e utilização das culturas armazenadas no nosso laboratório mediante a manifestação por escrito e assinada. Após a retirada do consentimento essas serão devolvidas a você. Enviaremos o DNA (material genético) extraído das cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que cresceram na cultura do seu catarro, para o Instituto de Pesquisa Genômica Translacional, nos Estados Unidos, onde será realizado o sequenciamento completo do DNA da bactéria. As suas amostras biológicas só serão utilizadas no que consta descrito nesse termo e no projeto submetido ao CEP. Caso a sua amostra biológica seja utilizada para outro propósito não descrito nesse termo, entraremos em contato para uma nova autorização e coleta de assinaturas em um novo termo que explicará os futuros procedimentos que serão realizados com sua amostra e seus dados não previsto nesse projeto.

Todas as suas informações coletadas, tanto as da entrevista quanto as dos exames realizados, serão guardadas em um banco de dados sigiloso. Seu nome será associado a um código, que somente o pesquisador principal conhece, para garantir que sua participação seja anônima. Os resultados deste estudo de pesquisa podem ser apresentados em reuniões científicas ou profissionais ou publicados em revistas científicas. No entanto, sua identidade não será divulgada. As informações das análises de suas amostras codificadas e suas informações médicas codificadas serão acessadas em um banco de dados em instituições que estão sendo financiada pelo National Institute of Health e participam do projeto no Brasil e nos Estados Unidos. Esse banco de dados estará acessível pela Internet. Apenas informações anônimas das análises serão colocadas neste banco de dados completamente público, disponível para qualquer pessoa na Internet. Nenhuma informação de identificação usada sobre você, como seu nome, endereço, número de telefone ou número de segurança social, será colocada na base de dados pública. Embora o banco de dados público não contenha informações usadas para identificá-lo, as pessoas podem desenvolver maneiras que permitiriam que alguém vincule suas informações genéticas ou médicas em nossas bases de dados a você. Por exemplo, alguém poderia comparar informações em nossas bases de dados com suas informações (ou um parente de sangue) em outro banco de dados e ser capaz de identificá-lo (ou seu parente de sangue). Também é possível que possa haver violações à segurança dos sistemas de computador usados para armazenar os códigos que ligam suas informações genéticas e médicas para você. No entanto, a sua privacidade é muito importante para nós e

vamos usar medidas de segurança para protegê-lo. Apesar de todas as medidas de segurança que usaremos, não podemos garantir que sua identidade nunca será conhecida.

O benefício da sua participação na referida pesquisa é a realização sem ônus para você, para o Sistema Único de Saúde (SUS) ou para o seu plano de saúde, dos seguintes exames: cultura de escarro, Radiografia de tórax e GeneXpert, que serão disponibilizados para você e para a equipe de saúde que faz o seu acompanhamento. Todos os casos diagnosticados de Tuberculose através da pesquisa serão avisados ao setor de saúde responsável do município (Programa de Tuberculose) e será ofertado o tratamento e acompanhamento adequado. Nos participantes diagnosticados com tuberculose será ofertado o teste rápido de HIV. A todos os casos diagnosticados de HIV/AIDS será realizado o aconselhamento, o acompanhamento e tratamento pelo setor de saúde responsável (Serviço de Atendimento Especializado) do município. Outro benefício indireto desta pesquisa é gerar novos testes que avaliem o sucesso do tratamento da tuberculose em futuro próximo.

A sua participação poderá acarretar pequenos riscos a sua saúde. Perguntas realizadas durante a entrevista poderão trazer algum dano psicológico pela possibilidade de suscitar lembranças negativas, caso não se sinta à vontade para responder, tem a liberdade de recusar a qualquer momento e hora. Durante a radiografia de tórax, você será exposto a uma pequena quantidade de radiação. Estudos demonstram que obter uma grande quantidade de radiação ao mesmo tempo ou obter pequenas doses muitas vezes ao longo do tempo pode causar câncer. No entanto, o risco de contrair câncer de uma pequena dose de radiação neste estudo é muito pequeno. Caso seja necessária a coleta de sangue para confirmar o diagnóstico de HIV, os prováveis riscos incluem: pequeno sangramento e/ou dor no local onde a agulha foi inserida e um inchaço debaixo da pele que contém sangue (hematoma).

A nossa equipe estará à disposição para auxiliá-lo no que for preciso e minimizar os riscos supracitados. Monitoraremos a sua condição de saúde e garantiremos assistência integral e gratuita a danos causados em decorrência do estudo, quando for o caso, por tempo indeterminado.

Sua participação no estudo é voluntária. A participação no estudo não terá impacto no seu tratamento na prisão ou na sua sentença. Você pode escolher não fazer parte do estudo ou pode desistir a qualquer momento. Você não será proibido de participar de novos estudos. Você poderá ser solicitado a sair do estudo se não cumprir os procedimentos previstos ou atender as exigências estipuladas. Você tem garantido pela resolução do Conselho Nacional de Saúde número 466 de 2012 a indenização e ressarcimento decorrentes da pesquisa. O pesquisador principal se responsabiliza por futuras indenizações e ressarcimentos que possam ocorrer decorrente dessa pesquisa.

Todas as despesas ou atendimentos médicos necessários decorrentes da pesquisa serão de responsabilidade do pesquisador responsável/patrocinador, ou seja, você não arcará com nenhum custo referente a procedimentos e/ou exames e não será ofertado nenhuma compensação financeira adicional associado à sua participação. Se durante a aplicação do questionário e/ou coleta do material, você apresentar algum problema ou detectarmos que você precisa de acompanhamento especializado encaminharemos para atendimento médico junto a equipe do projeto, que estará de prontidão no serviço de saúde do estabelecimento penal.

Se você não estiver satisfeito com a maneira que este estudo está sendo conduzido, ou se você tiver quaisquer preocupações, queixas ou questões gerais sobre a pesquisa ou os seus direitos como participante, entre em contato com CEP da UFGD para falar com alguém independente da equipe de pesquisa no telefone (67) 3410-2853.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

_____, _____ de _____ de _____

Assinatura do Pesquisador Responsável

Assinatura do Participante Voluntário

7.2 Aprovação do Comitê de Ética

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA</p> </div> <div style="text-align: right;">  </div> </div>								
<p>PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP</p>								
<p>DADOS DA EMENDA</p> <p>Título da Pesquisa: Identificação de estratégias de busca ativa de casos de tuberculose e rastreamento de contatos para controle da tuberculose nas prisões brasileiras.</p> <p>Pesquisador: JULIO HENRIQUE ROSA CRODA</p> <p>Área Temática: Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;</p> <p>Versão: 12</p> <p>CAAE: 37237814.4.0000.5160</p> <p>Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal da Grande Dourados/UFGD-MS</p> <p>Patrocinador Principal: SECRETARIA DE SAUDE Stanford University National Institute of Health</p>								
<p>DADOS DO PARECER</p> <p>Número do Parecer: 3.483.377</p> <p>Apresentação do Projeto: As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1344035_E2.pdf de 12/06/2019).</p> <p>INTRODUÇÃO A TB entre privados de liberdade (PPL) é uma prioridade de saúde pública no estado de Mato Grosso do Sul, uma vez que é o estado brasileiro com a maior proporção de PPL entre a população geral e a incidência anual de tuberculose notificada nessa população dobrou nos últimos seis anos. Como parte de uma grande resposta inter-setorial, estabelecemos uma parceria com as 12 prisões do estado. Nossos estudos longitudinais iniciais encontraram altas taxas de aquisição de tuberculose latente (26%) entre a população privada de liberdade. Além de grande carga de doenças entre os presos, há significativa carga de TB das prisões para a comunidade (estudos preliminares). Estudos transversais realizados por nossos e outros pesquisadores demonstraram elevada detecção de TB ativa através de triagem anuais, mas o rendimento desta abordagem ao longo do tempo ao lado de outras intervenções permanece incerta. Nosso projeto prospectivo vai permitir a avaliação rigorosa do rendimento relativo da triagem anual e as investigações de</p>								
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;">Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar</td> <td style="border: none;">CEP: 70.719-040</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Bairro: Asa Norte</td> <td style="border: none;">Município: BRASILIA</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">UF: DF</td> <td style="border: none;">E-mail: conep@saude.gov.br</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Telefone: (61)3315-5877</td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table>	Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar	CEP: 70.719-040	Bairro: Asa Norte	Município: BRASILIA	UF: DF	E-mail: conep@saude.gov.br	Telefone: (61)3315-5877	
Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar	CEP: 70.719-040							
Bairro: Asa Norte	Município: BRASILIA							
UF: DF	E-mail: conep@saude.gov.br							
Telefone: (61)3315-5877								
<p>Página 01 de 08</p>								

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.483.377

contato, oferecendo informações detalhadas sobre quem priorizar para triagem direcionada. Também irá fornecer dados exclusivos sobre o impacto da busca ativa de casos de transmissão. Com a infra-estrutura criada para estudos prospectivos de longo prazo no Brasil, temos uma excelente oportunidade de responder às lacunas do conhecimento fundamentais que têm sido barreiras à implementação medidas eficazes de controle da tuberculose nos ambientes prisionais com elevada transmissão da doença. Como a proporção de MDR-TB primária entre os casos identificados a partir de nossa rede de prisão é baixa (menor que 1%), nosso estudo não irá abordar a transmissão e controle de tuberculose resistente a medicamentos. Esperamos que os resultados do nosso estudo possam trazer impacto importante sobre as estratégias de controle da tuberculose nas prisões. O Brasil agora tem a quarta maior população prisional no mundo. O grau de aglomeração e incidência de tuberculose nestas prisões é semelhante ao observado em muitos países da América Latina, assim como na África, Sul e Sudeste Asia. Portanto, as estratégias de intervenções identificadas poderão ser aplicadas em programas de controle da tuberculose de outros países que apresentem o mesmo contexto descrito no Brasil.

HIPÓTESE

Nossos estudos preliminares identificaram que a transmissão da tuberculose nas prisões de Mato Grosso do Sul é extremamente elevada, sobretudo nas maiores e principalmente nas prisões masculinas, onde a incidência de TB foi o dobro do encontrado quando comparados com os presídios femininos. Nossos resultados, realizados por estudos anteriores, mostraram que a exposição prolongada em celas superlotadas, com pouca ventilação (com o mínimo de exposição interior aos privados de liberdade que não residem na mesma cela), levou-nos a hipótese de que a triagem em massa, com os testes de Radiografia de tórax, Cultura e o Gene Xpert, permitirá a identificação da melhor estratégia de diagnóstico e controle da TB nas prisões do Brasil. A nossa hipótese, especificamente, é de que:

A) Pelo menos um terço dos casos de transmissões da tuberculose ocorrem na comunidade devido a infecção recente relacionada a infecções prévias entre os privados de liberdade e a comunidade. A nossa abordagem irá incluir sequenciamento inteiro do genoma em conjuntos definidos pelo RFLP de isolados de presos, ex-presos e membros da comunidade coletados por um programa abrangente de vigilância da TB em duas cidades (Dourados e Campo Grande). Para o método inovador, vamos utilizar uma abordagem estatística Bayesiana para inferir a direção da transmissão através da incorporação de dados genômicos e exposição, bem como evolução dentro-hospedeiro do *Mycobacterium tuberculosis*. A rede de transmissão irá ser utilizada para

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.483.377

avaliar a proporção de casos em comunidades que são gerados por infecções adquiridas em prisões.

B) As amostras de escarro combinados em grupos de 8 amostras, ao serem testados através do Gene Xpert Ultra, terá sensibilidade de >85% e > 99% de especificidade, em comparação com a cultura a nível individual e teste Ultra Xpert. Para as três prisões no do estado de Mato Grosso do Sul (N = 5.500 presos), vamos utilizar uma unidade de diagnóstico móvel exclusiva para realizar a triagem em massa por meio da TB por radiografia de tórax, cultura de escarro e Xpert Ultra. Para amostras que são positivas por Xpert Ultra, vamos combinar escarro com spum Xpert negativo em um "pool" de tamanhos que variam de 4 a 16 para avaliar a sensibilidade e especificidade do teste de escarro agrupados em comparação com o teste individual.

C) O rastreamento em massa frequentes nas prisões poderia ser uma medida de baixo custo para reduzir a taxa de TB dentro das prisões e a da população em geral. Usando dados dos objetivos 1 e 2, iremos desenvolver um modelo dinâmico de transmissão de TB e verificar a relação custoeficácia da dinâmica em que incorpora os presos, ex-presos e populações da comunidade.

Vamos comparar as intervenções de diagnóstico, incluindo vários tamanhos de "pool" e componentes de diagnóstico e projetar os custos e o impacto da carga da TB sobre a prisão e a comunidade. Ao tornar este modelo "dados abertos" o modelo irá servir como uma ferramenta para a comunidade científica mais ampla para a aplicação em outros contextos em todo o mundo, onde "amplificadores institucionais", tais como prisões, que podem contribuir para epidemias na comunidade. O estudo prospectivo proposto será oportuno e constitui uma abordagem mais rigorosa para responder a estas questões.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo prospectivo de coorte aberto entre os indivíduos encarcerados de três prisões no Mato Grosso do Sul, Brasil. Este projeto está dividido em dois momentos de investigação a serem realizados: 1º momento com os levantamentos secundários dos dados de Notificação de Tuberculose do estado e de Movimentação dos Privados de Liberdade notificados com a TB e 2º Momento com a População Privada de Liberdade (PPL). No primeiro momento vamos integrar três fontes de dados: 1) dados de notificação de nível populacional TB de Mato Grosso do Sul, que inclui dados clínicos, demográficos e espaciais sobre os casos; 2) os dados administrativos da prisão em local e hora do encarceramento, transferências e liberações; e 3) os dados genômicos sobre isolados de M. tuberculosis. Para a segunda etapa, que será realizada com os Privados de Liberdade, iremos anualmente realizar a radiografia de tórax, cultura e o Gene Xpert. Vamos

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.483.377

acompanhar a coorte para determinar incidência de TB ativa. A TB pulmonar será identificada por radiografia de tórax, cultura anual e GeneXpert e a vigilância de rotina e busca ativa caso durante o período de estudo de quatro anos. Recrutaremos os privados de liberdade nas três maiores prisões em nossa rede, sendo o EPJFC em Campo Grande, Instituto Penal de Campo Grande (IPCG) e PED em Dourados. O rastreio anual será realizado por quatro anos. Para realização de radiografia de tórax nos indivíduos do presídio será possível por meio de um veículo adaptado com as instalações apropriadas para realização dos Raio X. Essa unidade móvel, percorrerá os três presídios do estudo. Essa Unidade Móvel faz parte de um Termo de Cooperação/ Convênio, realizado entre Secretaria Estadual de Saúde (SES-MS), AGEPEN e a UFGD . Será ofertado o teste rápido de triagem qualitativa para HIV 1 e 2 a todos os participantes com diagnóstico de tuberculose. Os resultados reagentes serão encaminhados para enfermaria para realização de exames sorológicos confirmatórios. A realização do teste Rápido anti HIV 1 e 2 será necessária uma vez que, o Ministério da Saúde preconiza a realização de investigação de HIV em 100% dos casos de Tuberculose. O Teste rápido de HIV será realizado exclusivamente por enfermeiros treinados.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pessoas privadas de liberdade dos presídios do Estabelecimento Penal Jair Ferreira de Carvalho (EPJFC), Instituto Penal de Campo Grande (IPCG) e do Presídio Estadual de Dourados (PED).

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Identificar intervenções efetivas de controle da tuberculose nas prisões do Brasil.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 1) Estimar a taxa da tuberculose em comunidades em contato com as prisões, através de novos modelos de transmissão incorporando dados genômicos e de encarceramento.
- 2) Determinar se o teste Xpert MTB/RIF Ultra de amostras de escarro em uma amostra agrupada "pool" pode detectar com precisão os casos de tuberculose, para facilitar o rastreio de TB em massa nas prisões.
- 3) Desenvolver um modelo para projetar o impacto de intervenções baseadas nas taxas de TB das prisões e comunidades que podem ser aplicados em diversos contextos epidemiológicos.
- 4) Comparar a sensibilidade, especificidade e o rendimento de triagem em massa anual de TB ativa

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.483.377

nas prisões por Radiografia de tórax, cultura e Gene Xpert.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

- 1) A equipe de estudo irá coletar informações sobre dados demográficos, comportamentos e história médica pregressa durante as entrevistas; por conseguinte, existe o risco potencial de desconforto em responder a perguntas e quebra de confidencialidade em relação a informações pessoais.
- 2) Enfermeiros do estudo farão testagem rápida para HIV, que apesar de riscos mínimos, pode estar associada com desconforto.
- 3) Os sujeitos privados de liberdade são considerados populações vulneráveis, podem sentir-se coagidos a participar do estudo, e pode acreditar que o seu envolvimento no estudo prevê benefícios ou riscos em relação à conduta dos funcionários prisionais e outros prisioneiros.
- 4) A equipe do estudo está em risco de infecções e doenças de trabalho devido a elevada transmissão da tuberculose nos locais de estudo prisão. A avaliação desses riscos será feita seguindo técnicas padronizadas de boas práticas em saúde. Será disponibilizado aos integrantes do grupo equipamentos de proteção individual (EPI) para minimizar o risco. Haverá local adequado para a coleta de escarro para minimizar o constrangimento da coleta e possibilidade de contaminação dos privados de liberdade e equipe não infectada. Os participantes testados com HIV e com resultados positivos serão encaminhados ao serviço de saúde local para o diagnóstico confirmatório e tratamento.

BENEFÍCIOS

1. Desenvolvimento de atividades de educação continuada sobre vigilância epidemiológica, e manejo clínico da tuberculose para profissionais de saúde do Sistema Único de Saúde do Estado de Mato Grosso do Sul envolvidos no atendimento de populações privadas de liberdade;
 2. Levantamento epidemiológico da estimativa da incidência regional de tuberculose ativa na população privada de liberdade do estado do Mato Grosso do Sul;
 3. Consolidação da rede de atenção a saúde na população privada de liberdade;
 4. Fortalecimento da rede de pesquisa em epidemiologia das doenças infecções em populações vulneráveis;
 5. Identificação de intervenções efetivas para o controle da tuberculose na população privada de liberdade.
- Além disso o projeto terá suas aplicações a nível: social - garantia dos direitos humanos

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF **Município:** BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.483.377

das populações privadas de liberdade utilizados os princípios do SUS: integralidade e equidade na assistência em saúde; garantia de proteção aos familiares dos privados de liberdade, susceptíveis a doenças de transmissão respiratória;- referência e contra-referência para os centros de referências para garantir o acesso ao tratamento da tuberculose. Esta pesquisa pretende colaborar de maneira significativa, ofertando serviços de saúde e contribuindo para diminuir a iniquidade na oferta de serviços de saúde.

Econômica:

- Redução dos custos por internação hospitalar, e escolta policial para transferência de presos devido à gravidade.

Científica:

- Atuação em Rede e fortalecimento da Rede Estadual de Tuberculose;
- Incentivo a formação de graduandos da área de saúde em ambientes prisional;
- Estímulo a produção científica nas linhas de pesquisa das diversas pós-graduações do estado de Mato Grosso do Sul;
- Levantamentos epidemiológicos para tuberculose ativa e latente com objetivo de instituir políticas de saúde regionalizadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

EMENDA 2

Trata-se da Emenda 2 que tem por objetivo fazer adequações no projeto de pesquisa e termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), para atender a legislação vigente em relação ao manual de tratamento de tuberculose do Ministério da Saúde Brasileiro, bem como novas evidências científicas tornadas públicas nos últimos 12 meses.

Documentos postados:

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1344035_E2.pdf, gerado pela Plataforma Brasil em 12/06/2019

Projeto_CONEP_E2.docx, postado na Plataforma Brasil em 12/06/2019

Emenda_2.docx, postado na Plataforma Brasil em 12/06/2019

TCLE_CONEP_E1_sublinhado.docx, postado na Plataforma Brasil em 12/06/2019

TCLE_CONEP_E2.docx, postado na Plataforma Brasil em 12/06/2019

Projeto_CONEP_E1_sublinhado.docx, postado na Plataforma Brasil em 12/06/2019

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.483.377

Recomendações:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontrados óbices éticos na presente emenda.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1344035_E2.pdf	12/06/2019 15:15:55		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CONEP_E2.docx	12/06/2019 15:14:27	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	Emenda_2.docx	12/06/2019 15:11:20	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CONEP_E1_sublinhado.docx	12/06/2019 15:10:03	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCLE_CONEP_E2.docx	12/06/2019 15:09:48	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CONEP_E1_sublinhado.docx	12/06/2019 14:58:49	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_sequenciamento.docx	31/10/2016 18:15:54	EVERTON FERREIRA LEMOS	Aceito
Outros	NIH.png	31/10/2016 17:24:26	EVERTON FERREIRA LEMOS	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório /	Biorrepositorio.docx	31/10/2016 17:23:02	EVERTON FERREIRA LEMOS	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.483.377

Biobanco	Biorrepositorio.docx	31/10/2016 17:23:02	EVERTON FERREIRA LEMOS	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	31/10/2016 17:22:16	EVERTON FERREIRA LEMOS	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto001.pdf	31/10/2016 17:19:14	EVERTON FERREIRA LEMOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Cartas_suporte_traduzida.docx	11/08/2016 00:47:08	EVERTON FERREIRA LEMOS	Aceito
Outros	presidio.doc	08/08/2016 01:30:18	EVERTON FERREIRA LEMOS	Aceito
Outros	RESOLUCAO.docx	08/08/2016 00:57:27	EVERTON FERREIRA LEMOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declara.pdf	02/12/2015 08:08:03	EVERTON FERREIRA LEMOS	Aceito
Outros	Infraestrutura (1).pdf	13/12/2014 20:54:39		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Cartas_suporte.pdf	04/09/2014 11:25:30		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 02 de Agosto de 2019

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

7.3 Editorial em homenagem ao artigo Yield, Efficiency and Costs of Mass Screening Algorithms for Tuberculosis in Brazilian Prisons

Detecting Tuberculosis in Prisons: Switching Off the Disease at its Source

Dr. Marc Woodman MD¹, Dr. Louis Grandjean MD PhD¹

1. Department of Infection, Immunity and Inflammation, Institute of Child Health, University College London, London, UK, WC1N 1EH

Corresponding author: lgrandjean@ucl.ac.uk

Phone: 020 7905 2215

Fax: 020 7905 2882

Corresponding author Institute of Child Health, 30 Guilford Street, University College London, WC1N 1EH

Downloaded from <https://academic.oup.com/ijcid/advance-article-abstract/doi/10.1093/ijcid/iaa139/5736587> by guest on 26 February 2020

© The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Mycobacterium tuberculosis is estimated to have killed 1 billion people over the last 200 years (1) and remains the world's most deadly human pathogen (2).

In order to improve upon the current 2% annual decline in tuberculosis incidence and get anywhere near the 90% by 2035 reduction target of the World Health Organization (WHO) "End Tuberculosis Strategy" (3), tuberculosis must be stopped at source.

There are few sources of tuberculosis worthier of intervention than tuberculosis disease arising in prisons. In resource poor settings, the incidence of tuberculosis is on average 23 times greater inside prisons than in the surrounding community (4). The incidence in the Brazilian prisons in this study was 3,900 per 100,000, one hundred times that of the general population. Unless tuberculosis disease is diagnosed and treated within the prison, on release, prisoners are more likely to return to high risk transmission networks and fuel the epidemic further (5). Prison settings often compound the problem by facilitating transmission through overcrowding, inadequate ventilation, incomplete treatment, late case detection and high prisoner turnover (6). Thus, the case for prison intervention is compelling.

It is naïve to think that tuberculosis disease is contained within the walls of the prison. As a case in point, Sarita Colonia prison in the province of Callao, Peru according to publicly available figures is overcrowded by 483% (7). In 2018, it was shown that living in close proximity to the prison significantly increased the probability of sharing identical tuberculosis pathogen genotypes with those inside the prison (8). Prison intervention will therefore diminish the incidence of tuberculosis cases in the surrounding community. Arguably even more concerning; due to prisoner exchange between countries, new cases of identical transmitted strains from Sarita Colonia prison in Peru have now emerged in both Florence and Madrid (9). Therefore, prison intervention may even act to contain international tuberculosis spread.

Although much research time and many publications have focussed on the benefits of intervening in prisons to diagnose and treat tuberculosis, there remains a lack of evidence to determine which - of all the options available - is the best employ (10). Santos and co-authors in this edition of *Clinical Infectious Diseases* present the results of an ambitious yet well delivered study that helps to address the gaps in this important field of research.

The authors intensively and prospectively screened consenting prisoners in three Brazilian prisons for tuberculosis using symptom screening, GeneXpert, sputum culture and chest radiography with Computer-Aided Detection for Tuberculosis (CAD4TB). They then retrospectively applied four alternative less comprehensive screening algorithms to the data to determine which was most cost effective per case detected. They found that 84% of tuberculosis cases were detectable by a single sputum sample for Xpert MTB/RIF, and that systematic screening with this method had a cost per case of US\$234. By comparison, symptom screening had a similar cost per case detected at US\$235, but missed twice as many cases, while algorithms involving CXR screening were more expensive and did not increase overall yield compared to testing with sputum Xpert/MTBRIF alone.

This is a clear, well written paper drawn from research undertaken in extremely difficult field conditions that has generated clinically applicable results. It demonstrates that the most sensitive and effective algorithm - of those that were tested - to detect tuberculosis disease in prisons is to apply GeneXpert to any prisoner who is able to produce sputum. Considering the challenging environment that the authors were working in, the screening participation rate of 89.9% is impressive and adds to the generalizability of the study.

Only 31% of patients were able to produce a sputum sample, which, as the authors conclude themselves likely underestimates the true burden of tuberculosis disease.

This raises the question of whether interferon gamma release assays and/or tuberculin skin testing together with chest radiography could have a role in detecting these cases that were potentially missed. While many studies have demonstrated the utility of GeneXpert as a point of care test and it is therefore expected that it would improve screening algorithms wherever it is applied, there are few studies that examine its use head to head with other algorithms in prisons.

Overall, the merit of this paper rests on the quality of its intensive screening strategy and the fact that this was applied to all prisoners in an extremely high burden setting. It clearly demonstrates the utility of GeneXpert in prisons - one of the major sources of new tuberculosis disease - and argues correctly for the implementation of this test in similar settings worldwide. If the WHO End TB targets are to be achieved then well-informed, well-funded and widespread scaling-up tuberculosis control in prisons is a good place to start.

Neither author has any potential conflicts to disclose.

References

1. Paulson T. Epidemiology: A mortal foe. *Nature*. 2013 Oct 10;502(7470):S2-3.
2. Gordon SV, Parish T. Microbe Profile: Mycobacterium tuberculosis: Humanity's deadly microbial foe. *Microbiol Read Engl*. 2018;164(4):437-9.
3. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new end TB strategy. *Lancet Lond Engl*. 2015 May 2;385(9979):1799-801.
4. Baussano I, Williams BG, Nunn P, Beggiato M, Fedeli U, Scano F. Tuberculosis Incidence in Prisons: A Systematic Review. *PLoS Med [Internet]*. 2010 Dec 21 [cited 2020 Jan 31];7(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3006353/>
5. Altice FL, Azbel L, Stone J, Brooks-Pollock E, Smyrnov P, Dvoriak S, et al. The perfect storm: incarceration and the high-risk environment perpetuating transmission of HIV, hepatitis C virus, and tuberculosis in Eastern Europe and Central Asia. *Lancet Lond Engl*. 2016 Sep 17;388(10050):1228-48.
6. Escombe AR, Oeser CC, Gilman RH, Navincopa M, Ticona E, Pan W, et al. Natural ventilation for the prevention of airborne contagion. *PLoS Med*. 2007 Feb;4(2):e68.
7. INPE. Informe Estadístico Penitenciario [Internet]. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos; 2016 [cited 2020 Jan 31]. Available from: <https://www.inpe.gob.pe/revistas/estadistica/2016/octubre2016/mobile/index.htm>
8. Warren JL, Grandjean L, Moore DAJ, Lithgow A, Coronel J, Sheen P, et al. Investigating spillover of multidrug-resistant tuberculosis from a prison: a spatial and molecular epidemiological analysis. *BMC Med*. 2018 Aug 3;16(1):122.
9. Perez Garcia L. Tuberculosis en un escenario global: Nuevas estrategias transnacionales para optimizar la vigilancia de su transmisión. XV Congreso Argentino de Microbiología CAM 2019; 2019 Sep 26; Buenos Aires.
10. Systematic review on the diagnosis, treatment, care and prevention of tuberculosis in prison settings [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2017 [cited 2020 Jan 31]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/systematic-review-diagnosis-treatment-care-and-prevention-tuberculosis-prison>