

**Implementação de tecnologias para o rastreamento e adesão ao tratamento da
Tuberculose infecção ou doença entre Migrantes Internacionais, Refugiados e
Apátridas no Brasil (Projeto MIRA-TB)**

**BRASIL
2024**

Resumo

A tuberculose (TB) está entre as dez doenças que mais matam no mundo, sendo a segunda causa de morte por doenças infecciosas, ficando atrás somente da COVID-19. Estima-se que um quarto da população mundial esteja infectada pelo *M. tuberculosis*, conhecida como Tuberculose Infecção (TBI) e apresente risco de 5 a 10% para desenvolver a doença (Tuberculose Doença – TBD), na população geral, todavia entre os migrantes internacionais, refugiados e apátridas (MIRA), estima-se que esses valores sejam ainda maiores. A OMS sugere o uso de diferentes métodos para a triagem de TBD e TBI em MIRA, no entanto no Brasil não existem diretrizes específicas para triagem de TBD ou TBI nessa população e a implementação de tecnologias está assentada na instituição de protocolos de rastreio da TBI e TBD entre os MIRA. O objetivo do presente estudo é promover a implementação de tecnologias para o rastreamento e adesão ao tratamento da TBI e TBD entre MIRA no Brasil. Trata-se de um estudo pragmático, pautado na ciência da implementação, que será desenvolvido nas cinco cidades brasileiras com o maior número de registros de MIRA: São Paulo-SP, Rio de Janeiro-RJ, Boa Vista-RR, Brasília-DF e Foz do Iguaçu- PR. Os MIRA diagnosticados com TBD ou TBI deverão iniciar o tratamento com base no esquema protocolado pelo Ministério da Saúde, sendo seguidos em Tratamento Autoadministrado, Tratamento Diretamente Observado ou VDOT, conforme randomização. O desfecho primário considerado no estudo é o sucesso do tratamento ou eficácia na adesão, expressos pela proporção de participantes que completaram o tratamento desde a randomização. Os desfechos secundários serão mensurados considerando o percentual de efeitos colaterais relatados e atendidos pelos serviços de saúde; percentual de participantes que referirem a disposição para a continuidade de tratamento; percentual de participantes que relatarem a importância do tratamento para a TBD ou TBI. A satisfação, o estigma e a privacidade também serão aferidos.

Introdução

A tuberculose (TB) está entre as dez doenças que mais matam no mundo, sendo a segunda causa de morte por doenças infecciosas, ficando atrás somente da COVID-19. A doença tem relação direta com a pobreza, a exclusão social, a má distribuição de renda e a ampla dispersão geográfica (WHO, 2022). Com objetivo da eliminação da TB, os Estados membros junto às Nações Unidas reuniram-se em Nova Iorque, para reafirmar o compromisso de acabar com a epidemia da TB até 2030 e reconheceram a importância da priorização de populações vulnerabilizadas, como os migrantes internacionais, refugiados e apátridas (MIRA)(WHO, 2018).

A migração é um fenômeno complexo e traz importante impacto na saúde, e assim na disseminação da TB, devido às exposições ao longo das rotas de trânsito e aos indicadores sociais do local de onde vieram e para onde estão indo (ABUBAKAR *et al.*, 2018). Atualmente, estima-se que cerca de 272 milhões de pessoas estão fora de seus países de origem, sendo que segundo o MigraMundo (MIGRAMUNDO, 2019), as cidades brasileiras com o maior número de registros de migrantes é São Paulo (SP), seguida por Rio de Janeiro (RJ), Boa Vista (RR), Brasília (DF) e Foz do Iguaçu (PR).

No tocante à TB, estima-se que um quarto da população mundial esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, conhecida como Tuberculose Latente (TBL) ou Tuberculose Infecção (TBI) e apresente risco de 5 a 10 % para desenvolver a doença (Tuberculose Doença – TBD), isso na população geral (BRASIL, 2018), todavia, entre os MIRA esses valores são ainda maiores. Estudos conduzidos no Brasil evidenciaram prevalência de TBI, que oscila entre as capitais brasileiras de 23,5% a 46,1% (JEZUS *et al.*, 2021; SOARES; ARCÊNCIO; FRONTEIRA, 2022); também observamos na literatura que a TBD uma incidência alta entre migrantes no norte, sul e sudeste do país (JEZUS *et al.*, 2023).

Entre os MIRA, os primeiros 2-5 anos após a chegada ao país de destino é o período mais crítico e com maior risco de desenvolvimento de TBD, o que justifica o rastreo, a confirmação diagnóstica e tratamento profilático para a TBI, quebrando assim o ciclo de transmissibilidade (SILVA *et al.*, 2023).

Na literatura, observa-se que entre 3% e 30% dos MIRA já estavam infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* antes da entrada no país destino (SILVA *et al.*, 2023), o que evidencia a necessidade da sistemática de rastreo e vigilância dessa população. É importante destacar que a triagem sistemática ou rastreo para TB é recomendada em vários países, com variação nas abordagens; todavia no Brasil não há recomendação ou plano sobre a triagem para TBI ou mesmo para a TBD nos MIRA.

A política de eliminação da TB enfatiza o tratamento profilático, visando evitar que os MIRA possam adoecer; e entre àqueles que estão adoecidos, que sejam diagnosticados precocemente e instituída a terapêutica, garantindo-se a conclusão do tratamento. A adesão ao tratamento, tanto para TBI como TBD, é um grande desafio, principalmente entre os MIRA, haja vista que pela mobilidade constante e pela política nacional de interiorização, há grandes chances de perda de segmento, o que exige uso de inteligência, e tecnologias para vigilância e melhoria do acompanhamento (SOARES; ARCÊNCIO; FRONTEIRA, 2022).

Ademais, o tratamento para TBD é de longa duração (seis meses entre os casos sensíveis) (LIU *et al.*, 2018), sendo essa uma dificuldade quando o assunto é adesão. Referente à TBI, uma nova opção que está associada às taxas mais altas de completude foi recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e incorporada pelo Ministério da Saúde (MS), o chamado 3HP, uma terapia preventiva de curta duração combinada com doses elevadas de isoniazida (H) e de rifapentina (P) administradas uma vez por semana, durante três meses, que pode ou não ser realizada por meio do Tratamento Diretamente Observado (DOT) (MARTINSON, *et al.*, 2011; STERLING *et al.*, 2016; STERLING *et al.*, 2011; VILLARINO *et al.*, 2015).

É notório que os MIRA em trânsito realizam padrões semelhantes de movimento dentro de seus países de origem, de trânsito e estabelecimento, dificultando o acompanhamento do tratamento por toda a sua trajetória (LYNCH; ROPER, 2011). Outro agravante para o acompanhamento do tratamento desta população foi a pandemia da COVID-19, que abalou profundamente a sistemática de vigilância, que já era bastante incipiente. Assim, novos recursos vêm sendo instituídos, com uso de saúde digital, como o Sistema de Telemonitoramento por Vídeo do Tratamento da Tuberculose – VDOT, que foi testado e obteve resultados promissores (DOS SANTOS *et al.*, 2017) para acompanhamento de toda essa complexidade da TB entre os MIRA; todavia as experiências foram bastante restritas e localizadas num único município brasileiro; sendo necessário expansão para outras regiões.

A OMS sugere o uso de diferentes métodos para a triagem de TBD e TBI em MIRA, como radiografia de tórax (RT) para TBD e teste tuberculínico (TT) ou ensaios de liberação de interferon-gama (IGRA) recomendados para triagem de TBI (MIGLIORI, *et al.*, 2021; WHO, 2022). O Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2023) sugere a triagem sistemática de MIRA com RT na chegada ao país de destino e o uso de TT e/ou IGRA para MIRA provenientes de áreas com alta carga de TB. No Brasil, o Ministério da Saúde considera os MIRA como um grupo prioritário para a busca ativa de casos de TB (BRASIL, 2019), especialmente àqueles com tosse persistente (mais de três semanas), mas não existem diretrizes específicas para triagem de TBD ou TBI em MIRA. No entanto, em vários países, a triagem sistemática de TB é recomendada, embora os procedimentos possam variar.

Um estudo (DARA *et al.*, 2016a) realizado em 2016 revelou a importância de adaptar as diretrizes para o controle da TB no Brasil para MIRA, garantindo prevenção, diagnóstico e tratamento adequados. Uma lista baseada nas recomendações da *European Respiratory Society* ((DARA *et al.*, 2016b) com os principais itens a serem observados para a elaboração de um plano de triagem de TBD/TBI em MIRA foi adaptado para uso no Brasil por SILVA e colaboradores (2023), em que se destacam os itens: adaptar as diretrizes do “Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil” (BRASIL, 2019) para os MIRA para garantir a prevenção, o diagnóstico e o tratamento adequados da tuberculose; garantir a triagem para TDB entre MIRA de países com incidência média ou alta de tuberculose; garantir triagem pós-migração para os MIRA de alto risco; promover o acesso universal aos serviços de TBD/TBI; fornecer serviços de TBD/TBI culturalmente apropriados; fornecer vigilância, monitoramento e avaliação dos serviços de TBD/TBI para os MIRA; garantir educação em saúde em TBD/TBI e fornecer pesquisas operacionais em prevenção, diagnóstico e tratamento da TBD/TBI.

Frente ao exposto, a crescente população de MIRA no Brasil demanda uma abordagem efetiva para prevenção, diagnóstico e tratamento da TBI e da TBD, especialmente após a pandemia de COVID-19. A OMS recomenda a triagem sistemática dos MIRA provenientes de áreas com alta carga de TB, com a integração da triagem pré-migração e acompanhamento pós-migração para garantir o controle adequado da doença. A implementação de tecnologias está assentada na instituição de protocolos de rastreio da TBI e TBD entre os MIRA, visto que isso não está sistematizado no Brasil, e ainda o uso de saúde digital expressa pelo VDOT no presente projeto, notadamente para verificar seu uso no acompanhamento do tratamento dos casos diagnosticados de TBI ou TBD.

Objetivo

Objetivo Geral: Promover a implementação de tecnologias para o rastreamento e adesão ao tratamento da Tuberculose Infecção ou Tuberculose Doença entre Migrantes Internacionais, Refugiados e Apátridas no Brasil.

Objetivos específicos:

- Rastrear a Tuberculose Doença entre os MIRA e garantir o diagnóstico e tratamento desse agravo em articulação com as secretarias de saúde;
- Instituir a terapêutica profilática reduzida (3HP) entre os MIRA diagnosticados com Tuberculose Infecção;
- Analisar a efetividade do VDOT na adesão ao tratamento da Tuberculose Doença e Tuberculose Infecção em relação ao Tratamento Autoadministrado ou Tratamento Diretamente Observado (convencional).
- Avaliar a satisfação dos MIRA segundo a modalidade de tratamento em que esteve submetido e ainda eficácia das modalidades no monitoramento dos efeitos colaterais.

Metodologia

Trata-se de um estudo pragmático, pautado na ciência da implementação, cujo escopo se dá pela sistemática na abordagem dos problemas de pesquisa, testagem de intervenções e avaliação do real impacto de programas para contribuir com a prática em saúde.

a) Concepção do Estudo:

O estudo será desenvolvido nas cinco cidades brasileiras com o maior número de registros de migrantes internacionais, refugiados e apátridas segundo o MigraMundo (MIGRAMUNDO, 2019), a saber: São Paulo (SP), Rio de Janeiro (RJ), Boa Vista (RR), Brasília (DF) e Foz do Iguaçu (PR). Com esta proposta, pretende-se estimular o diagnóstico e tratamento da TBD entre os MIRA, rastrear e diagnosticar a TBI e instituir a terapêutica profilática reduzida (3HP) entre essa população.

É importante mencionar que uma vez identificados os MIRA com TBD ou TBI, torna-se imperativo o tratamento desses casos, em articulação aos serviços de saúde onde se desenvolverá o estudo. Portanto, o estudo será desenvolvido em parceria com as Secretarias Municipais de Saúde dos locais previamente definidos, em que haverá um médico e um enfermeiro que receberá treinamento da equipe e será referência na prescrição da dose terapêutica com base no Protocolo de Administração de Medicamentos definido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2020). Os efeitos colaterais serão monitorados pela equipe, incluindo o profissional médico definido, para a padronização de condutas.

Para certificação e monitoramento da tomada da medicação serão utilizadas três estratégias: Tratamento Autoadministrado (TA), Tratamento Diretamente Observado (TDO) convencional e/ou uso do aplicativo VDOT, tanto para os MIRA diagnosticados com TBD ou TBI. Para os casos de TBI identificados, vale mencionar que o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) deixou de recomendar a prescrição do tratamento 3HP quando em acompanhamento pelo método TDO convencional, passando a recomendar o método TA para pessoas com idade acima de 2 anos, o que justifica no estudo a randomização entre os grupos.

É válido mencionar que o tratamento de TBI com o esquema 3HP não é rotina dos serviços de saúde e tampouco o uso do aplicativo VDOT e, portanto, a presente proposta se apresenta em caráter complementar e incremental às atividades desenvolvidas pelos municípios, contemplando o objetivo da chamada.

b) Amostragem e população do estudo incluindo a estimativa do tamanho da amostra);

A população do estudo será constituída de MIRA, com TBI, diagnosticados por meio da verificação da induração (acima de 5 mm), após 72 horas da aplicação da Prova Tuberculina (PT), aplicada intradérmica no antebraço e ou uso do IGRA, em situações em que uso da PT não for possível, e conforme os protocolos da OMS (SILVA *et al.*, 2023). Os MIRA com TBD, identificados por rastreamento do projeto e ou demanda espontânea junto aos serviços de saúde, com diagnóstico conforme os protocolos do MS, baseado no Teste Rápido Molecular - TRM, baciloscopia ou cultura de escarro. Considerando a cascata de cuidado de TB (STAERKE *et al.*, 2022), e considerando prevalências distintas encontradas entre os MIRA com TBI (JEZUS *et al.*, 2021) e TBD (JEZUS *et al.*, 2023) no Brasil, realizamos um plano amostral por método probabilístico, em que a população de MIRA com TBI foi dividida em grupos (conglomerados ou clusters) com base na sua localização geográfica, considerando uma prevalência média de 41% de TBI entre essa população e ainda uma completude de tratamento de 60%, e um poder do teste em 90%, erro alfa de 5% (Z_c de 1,96). Um incremento de perda de 20% foi considerado, totalizando uma amostra mínima de 105 observações por cenário, totalizando 525 MIRA com TBI.

Novamente, para os MIRA com TBD, e considerando estudos anteriores de rastreio, que encontrou uma prevalência de 3% de TBD (JEZUS *et al.*, 2023), tendo-se uma adesão de 70%, poder do teste de 90%, erro alfa de 5% (Z_c de 1,96), com 20% de perdas, estimou-se uma amostra mínima de 45 pessoas para cada cenário, totalizando 225 MIRA com TBD.

- c) Ferramentas para a recolha dos dados (questionários/variáveis; medições biológicas/investigações laboratoriais: medições antropométricas, entre outras)

- 1) Randomização e mascaramento:

Os participantes serão randomizados em três grupos distribuídos, a saber:

- a) TBI: 35 participantes de cada cenário que seguirão em TA, TDO ou VDOT assíncrono com uso de smartphone, totalizando 105 participantes por cenário. O esquema de randomização será operado por um técnico não participante do estudo.
- b) TBD: 15 participantes de cada cenário que seguirão em TA, TDO ou VDOT assíncrono com uso de smartphone, totalizando 45 participantes por cenário. Novamente, o esquema de randomização a ser operado por um técnico não participante do estudo.

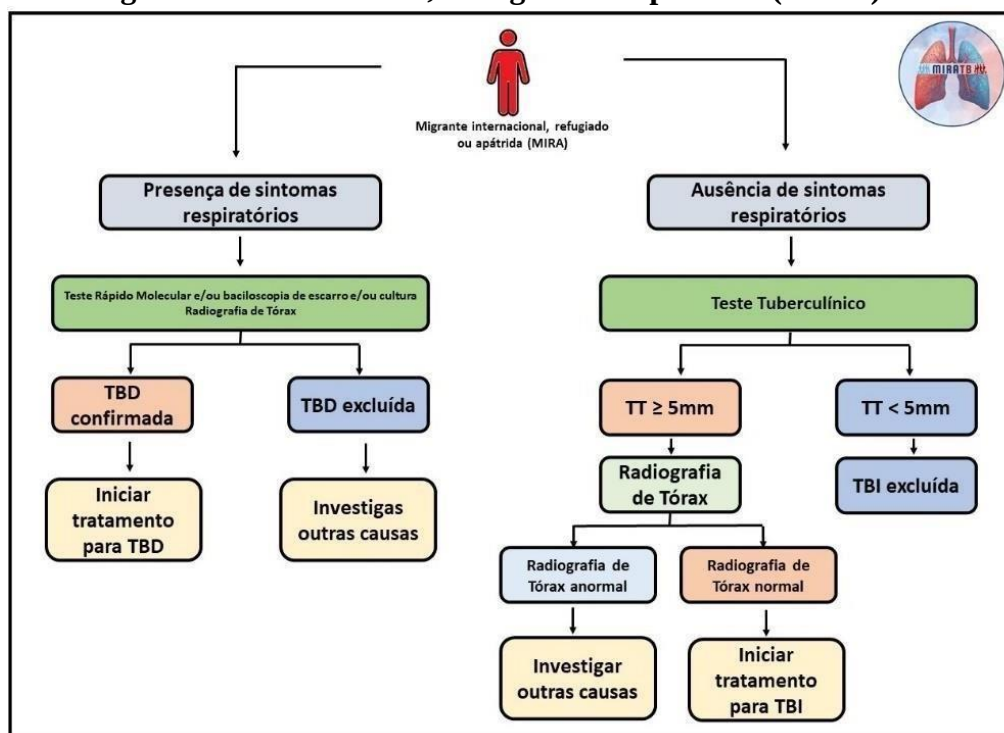
- 2) Procedimentos:

Os participantes serão localizados com base nos registros estaduais, por livre demanda nas unidades de saúde ou ainda através de busca ativa em locais estratégicos. Uma vez localizados os MIRA e identificados como sintomáticos respiratórios e/ou contatos de pessoas com TBD, deverão passar por uma avaliação clínica. Os testes para detecção ou descarte de TBD serão solicitados por profissional médico e ou enfermeiro; e os testes PPD serão realizados por profissional de saúde treinado. A leitura será feita com régua milimetrada e sempre pelo mesmo profissional que aplicou o teste. Os participantes não deverão ter realizado o PPD nos últimos seis meses.

Os participantes com diagnóstico de TBD ou TBI (com presença de enduração maior ou igual a 5mm), uma vez avaliado por um profissional médico, deverão iniciar o tratamento com base no esquema protocolado pelo Ministério da Saúde (BORISOV *et al.*, 2018), sendo seguidos em TA, TDO ou VDOT, conforme randomização.

Na figura 1 abaixo é possível observar o plano de triagem que será seguido no presente estudo para diferenciação da TBD e TBI, baseado no estudo de SILVA e colaboradores (2023) (SILVA *et al.*, 2023).

Fig 1 - Fluxograma sugerido para avaliação de Tuberculose Doença e Tuberculose Infecção em Migrantes Internacionais, Refugiados e Apátridas (MIRA)



Desfechos:

O desfecho primário considerado no estudo é o sucesso do tratamento ou eficácia na adesão, expressos pela proporção de participantes que completaram o tratamento desde a randomização. Os desfechos secundários serão mensurados considerando o percentual de efeitos colaterais relatados e atendidos pelos serviços de saúde; percentual de participantes que referirem a disposição para a continuidade de tratamento; percentual de participantes que relatarem a importância do tratamento para a TBD ou TBI. A satisfação, os custos, o estigma e a privacidade também serão aferidos.

Está programada a realização de entrevistas semiestruturadas dos participantes arrolados pelos três grupos VDOT, TDO e TA em que cinco participantes serão selecionados aleatoriamente de cada grupo sob estudo. Na abordagem das entrevistas será utilizado um roteiro de questões pautado no referencial Behavior Change Wheel (BCW) (KADOTA *et al.*, 2020). Esse marco teórico trabalha os aspectos chave para aceitar e aderir aos tratamentos atualmente prescritos pelos serviços de saúde, isso porque se baseia na Capacidade, Oportunidade e Motivação.

Análise Estatística:

Quanto às análises, está prevista estatística descritiva com cálculo de medidas de posição e dispersão, e cômputo de frequências absolutas e relativas. Será realizada uma análise comparativa entre os três grupos (TA, TDO e VDOT) quanto ao percentual de conclusão de tratamento, utilizando a Análise de Variância (ANOVA) a um critério. Para aplicação deste teste, será verificada a suposição de homocedasticidade de variância, pelo teste de Bartlett e distribuição normal, por meio do teste Shapiro-Wilk. Se violados estes critérios, mesmo após a transformação dos dados, será utilizado um teste não paramétrico, de Kruskal-wallis, e quando significativo, sucedido pelo teste de comparação múltipla, conhecido como Dunn ou Z prime.

Quando atendidas as suposições da Anova, e se estatisticamente significativo ($p < 0,05$), será aplicado o teste de Tukey. Está prevista ainda aplicação do Modelo de efeito Misto (fixo e randômico), considerando como dependente o desfecho primário observado em cada grupo estudado (Conclusão sim ou não) e as variáveis independentes de efeito fixo, aquelas obtidas no instrumento de características demográficas e clínicas. As variáveis, tempo de tratamento, idade e sexo, por se tratar de fatores de confundimento, serão controladas no estudo. O efeito de interação também será verificado na pesquisa, e as interações consideradas na modelagem. A fim de avaliar indícios de efeito de interação entre as variáveis independentes e da variável conclusão, com as demais variáveis independentes do estudo, serão obtidos gráficos de interação para cada par das variáveis independentes. Consideraremos como existência de interação, a ocorrência de retas não paralelas nos respectivos gráficos. A seleção das variáveis independentes do modelo, bem como a comparação de modelos adjacentes será pelo teste da Razão de Verossimilhanças. Nesse caso, todos os parâmetros do modelo final serão calculados considerando a Razão de Chances (Odds Ratio) e seu respectivo Intervalo de Confiança em 95%. Está previsto ainda o cálculo do poder do modelo final obtido, por meio das simulações de Monte Carlo.¹⁹ As análises estatísticas dar-se-ão predominantemente por meio do programa R versão 4.0.1 que pode ser baixado gratuitamente em www.r-project.org. Para todos os testes, o erro tipo I foi fixado em 5% como estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

Cronograma

[illegible]

Referências bibliográficas:

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global Tuberculosis Report 2022. Geneva: WHO; 2022. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Political declaration of the UN General-Assembly High-Level Meeting on the Fight Against Tuberculosis. Geneva: WHO; 2018. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/tuberculosis/political-declaration-un-general-assembly-tb-tuberculosis77cd7a27-7e8d-4fbb-9729-a5dbd505798f.pdf?sfvrsn=4f4090dc_1&download=true.
3. ABUBAKAR I, ALDRIDGE RW, DEVAKUMAR D, et al. The UCL-Lancet Commission on Migration and Health: the health of a world on the move. The Lancet Commissions, 392(10164):P2606- 654, 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32114-7.
4. MIGRAMUNDO [Homepage on Internet]. Só 5% das cidades brasileiras com imigrantes têm serviços de apoio, aponta IBGE. Brasil, 2019. Disponível em: <https://migramundo.com/so-5-das-cidades-brasileiras-com-imigrantes-tem-servicos-de-apoio-aponta-ibge/>.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis no Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_vigilancia_infeccao_latente_mycobacterium_tuberculosis_brasil.pdf.
6. JEZUS SV, PRADO TN, ARCÊNCIO RA, et al. Factors associated with latent tuberculosis among international migrants in Brazil: a cross-sectional study. BMC Infectious Disease, 1;21(1):512, 2021. DOI: 10.1186/s12879-021-06227-z.
7. SOARES DA, ARCÊNCIO RA, FRONTEIRA SE. Inequities between migrants and non-migrants with TB: Surveillance evidence from the Brazilian border State of Roraima. One Health, 9;16:100473, 2022. DOI: 10.1016/j.onehlt.2022.100473.
8. JEZUS SV, SALES CMM, RISSINO SD et al. Prevalence of tuberculosis, COVID-19, chronic conditions and vulnerabilities among migrants and refugees: an electronic survey. Revista Latino- Americana de Enfermagem, 31(1):1-10, 2023. DOI: 10.1590/1518-8345.5928.3691.
9. SILVA DR, MELLO FCQ, JOHANSEN FDC et al. Migration and medical screening for tuberculosis. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 49(2):e20230051, 2023. DOI: 10.36416/1806-3756/e20230051.
10. LIU Y, BIRCH S, NEWBOLD KB et al. Barriers to treatment adherence for individuals with latent tuberculosis infection: A systematic search and narrative synthesis of the literature. Int J Health Plann Manage, 33(2):e416-e433, 2018. DOI: 10.1002/hpm.2495.
11. MARTINSON NA, BARNES GL, MOULTON LH et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. N Engl J Med, 365:11-20, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1005136.
12. STERLING TR, SCOTT NA, MIRO JM et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. AIDS, 30:1607- 15, 2016. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001098.
13. STERLING TR, VILLARINO ME, BORISOV AS et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med, 365:2155-2166, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1104875.

14. VILLARINO ME, SCOTT NA, WEIS SE et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*,169:247-255, 2015. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.3158.
15. LYNCH C, ROPER C. The transit phase of migration: circulation of malaria and its multidrug-resistant forms in Africa. *PLoS Med*. 8(5):e1001040, 2011. DOI:10.1371/journal.pmed.1001040.
16. DOS SANTOS LRA, RIJO RPCL, CREPALDIA, NY et al. Protocol of studies for the development of a platform for registration of medical images through smartphone: the case auto-administration of medication in the application of DOTS in tuberculosis. *Anais Barcelona: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo*, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/321168905_Protocol_of_studies_for_the_development_of_a_platform_for_registration_of_medical_images_through_smartphone_the_case_auto-administration_of_medication_in_the_application_of_DOTS_in_tuberculosis.
17. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Geneva: WHO; 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503>.
18. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL [homepage on the Internet]. Solna, Sweden: ECDC. Public Health Guidance on Screening and Vaccination for Infectious Diseases in Newly Arrived Migrants within the EU/EEA.]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Public%20health%20guidance%20on%20screening%20and%20vaccination%20of%20migrants%20in%20the%20EU%20EEA.pdf>.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil 2019. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf.
20. DARA M, SOLOVIC I, SOTGIU G et al. Tuberculosis care among refugees arriving in Europe: a ERS/WHO Europe Region survey of current practices. *Eur Respir J*. 48(3):808- 817, 2016a. DOI: 10.1183/13993003.00840-2016.
21. DARA M, SOLOVIC I, SOTGIU G et al. Call for urgent actions to ensure access to early diagnosis and care of tuberculosis among refugees: Statement of the European Respiratory Society and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Eur Respir J*. 47(5):1345-1347, 2016b. DOI: 10.1183/13993003.00377-2016.
22. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC. Relatório para sociedade: informações sobre recomendações de incorporação de medicamentos e outras tecnologias no SUS - Rifapentina + Isoniazida para tratamento da Infecção Latente pelo Mycobacterium Tuberculosis (ILTb). Brasília: Ministério da Saúde: 2020. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/sociedade/resoc201_rifapentina_isoniazida_iltb.pdf.
23. STÆRKE NB, FLØE A, NIELSEN MF et al. The cascade of care in tuberculosis infection screening and management in newly arrived refugees in Aarhus, Denmark. *Travel Med Infect Dis*. 49:102388, 2022. DOI: 10.1016/j.tmaid.2022.102388.
24. BORISOV AS, BAMRAH MORRIS S, NJIE GJ et al. Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent Mycobacterium

tuberculosis Infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 67:723-6, 2018. DOI: 10.15585/mmwr.mm6725a5.

KADOTA JL, MUSINGUZI A, NABUNJE J et al. Protocol for the 3HP Options Trial: a hybrid type 3 implementation-effectiveness randomized trial of delivery strategies for short- course tuberculosis preventive therapy among people living with HIV in Uganda. Implement Sci. 12;15(1):65, 2020. DOI: 10.1186/s13012-020-01025-8

